

VETERİNER PATOLOJİSİ ALANINDA AKADEMİK TARTIŞMALAR

Editör: Prof.Dr. Kübra Asena TERİM KAPAKIN

yaz
yayınları

Veteriner Patolojisi Alanında Akademik Tartışmalar

Editör

Prof.Dr. Kübra Asena TERİM KAPAKİN

yaz
yayınları

2026

**Veteriner Patolojisi Alanında Akademik
Tartışmalar**

Editör: Prof.Dr. Kübra Asena TERİM KAPAKİN

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8926-07-1

Haziran 2026 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

- Sıır ve Koyunda Brusellozis.....1**
Esra DERELİ, Kübra Asena TERİM KAPAKİN,
Esra MANAVOĞLU KİRMAN
- Parkinson Hastalığında cGAS- STING Sinyal Yolunun
Rolü : Mitokondriyal Disfonksiyon, Otofaji,
Nöroinflamasyon ve Nörodejenerasyon Arasındaki
Moleküler Bağlantılar.....22**
Esra DERELİ, İsmail BOLAT, Yavuz Selim SAĞLAM
- Köpek Gençlik Hastalığı.....42**
Betül ORHAN, Kübra Asena KAPAKİN TERİM,
Esra MANAVOĞLU KİRMAN

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

SİĞİR VE KOYUNDA BRUSELLOZİS

Esra DERELİ¹

Kübra Asena TERİM KAPAKİN²

Esra MANAVOĞLU KİRMAN³

1. GİRİŞ

Brusellozis, *Brucella* cinsine ait bakterilerin neden olduğu, hayvanlar ve insanlar arasında bulaşabilen önemli bir zoonotik enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık; sığır, koyun, keçi, domuz ve çeşitli yabani hayvan türlerinde üreme kayıplarına, abortuslara, infertiliteye ve verim düşüklüğüne neden olarak ciddi ekonomik kayıplara yol açmaktadır. İnsanlarda ise akut veya kronik seyir gösterebilen, çeşitli organ ve sistemleri etkileyebilen önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Brucella türleri fakültatif hücre içi patojenler olup, özellikle makrofajlar ve trofoblastlar içerisinde çoğalabilme yetenekleri sayesinde konak organizmada uzun süre persiste olabilmektedir. Bu özellik, enfeksiyonun kronikleşmesine ve eradikasyonunun güçleşmesine neden olmaktadır. Günümüzde brusellozis, özellikle gelişmekte olan ülkelerde hayvancılık sektörünü ve halk sağlığını tehdit etmeye devam etmekte olup, etkin kontrol ve eradikasyon programlarının uygulanmasını

¹ Arş. Gör., Muş Alparslan Üniversitesi., Uygulamalı Bilimler Fakültesi, Hayvan Sağlığı ve refahı AD, ORCID: 0009-0001-2742-7704.

² Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji AD, ORCID: 0000-0002-1740-8657

³ Dr. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji AD, ORCID: 0000-0003-3877-7686.

gerektiren önemli bir enfeksiyon hastalığı olarak kabul edilmektedir.

2. TARİHÇE

Brusellozis, tarihsel olarak ilk kez Hippocrates tarafından “humma” olarak tanımlanan bir hastalık olup, etkenin bilimsel olarak ortaya konulması 19. yüzyılın sonlarına dayanmaktadır. Hastalık etkeni, 1887 yılında David Bruce tarafından Malta hummasından ölen bir askerin dalak pulpasından izole edilmiş ve *Micrococcus melitensis* olarak adlandırılmıştır. Daha sonra 1897 yılında Danimarkalı veteriner hekim Bernhard Bang, sığırlarda bulaşıcı yavru atma hastalığının etkenini izole etmiş ve bu mikroorganizmanın daha sonra *Brucella abortus* olarak adlandırılan bakteri olduğunu ortaya koymuştur. Bu etken başlangıçta “Bang basili” veya “abort basili” olarak anılmıştır (27).

1918 yılında Amerikalı araştırmacı Alice Catherine Evans, Bruce’un tanımladığı etken ile Bang’ın izole ettiği mikroorganizma arasındaki yakın ilişkiyi göstermiş ve bu bakteriler, ilk izole eden Bruce’un anısına *Brucella* cinsi altında sınıflandırılmıştır. Daha sonraki yıllarda farklı konak türlerinden yeni türler tanımlanmıştır. 1914’te Jacob Traum domuzlardan *Brucella suis*’i, 1966’da Leland E. Carmichael köpeklerden *Brucella canis*’i izole etmiştir. Ayrıca 1905 yılında Themistocles Zammit, enfekte keçi sütlerinde etkeni göstererek pastörize edilmemiş süt tüketiminin insan enfeksiyonlarındaki temel bulaş yolu olduğunu ortaya koymuştur (27,28).

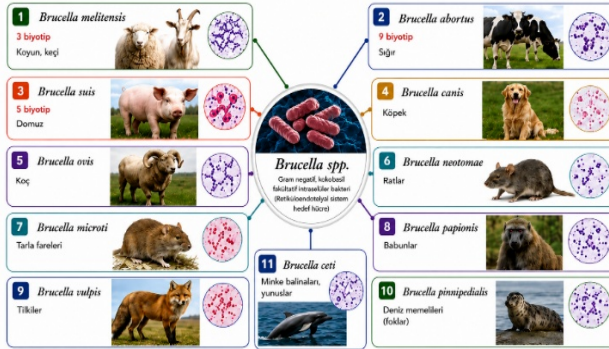
Türkiye’de brusellozisin varlığı 20. yüzyılın başlarından itibaren bilinmektedir. Ülkemizde ilk insan vakasının 1915 yılında Kuleli Hastanesi’nde Dr. Hüsamettin Kural ve Mahmut Sabit Akalın tarafından tanımlandığı bildirilmektedir. Sığırlarda ilk izolasyon 1931 yılında Z. Berke tarafından gerçekleştirilmiştir;

koyunlarda ise ilk izolasyon 1944 yılında Bandırma Merinos Çiftliği'nde M. Aktan ve R. Köylüoğlu tarafından yapılmıştır. Özellikle 1930'lu yıllarda kültür ırkı hayvanların ithali ile birlikte sığırlarda *B. abortus* enfeksiyonlarının yaygınlaşmaya başladığı ifade edilmektedir (29).

3. ETİYOLOJİ

Brucella bakterileri *Proteobacteria* aleminde, *Rhodospirilli* sınıfında, *Rhizobiales* takımında ve *Brucellaceae* ailesinde yer almaktadır.

Brucella spp.(*B*) türleri genellikle konakçı türüne göre sınıflandırılır. Koyun ve keçilerde *B. melitensis* (3 biyotip), sığırlarda *B. abortus* (9 biyotip), domuzlarda *B. suis* (5 biyotip), köpeklerde *B. Canis*, Koçlarda *B. ovis*, ratlarda *B. Neotomae*, tarla farelerinde *B. microti*, babunlarda *B. papionis*, tilkilerde *B. vulpis*, deniz hayvanları, minke balinaları, yunuslar, foklar *B. pinnipediae* ve *B. cetaceae* bulunur (1,3).



Şekil 1. *Brucella spp.* Türleri ve konakçıları

İnsanlarda hastalığa neden olduğu bilinen dört *Brucella* türünden (*B. abortus*, *B. melitensis*, *B. canis*, *B. suis*) *B. melitensis* en virüent olanıdır ve bu nedenle en şiddetli ve akut bruselloz

vakalarına neden olur; aynı zamanda dünya çapında en yaygın olan etkindir (2).

Bu bakteriler Gram negatif, hareketsiz, sporsuz, kapsülsüz, genellikle aerob ve fagositik hücreler içerisinde yaşayabilme özelliğine sahip intrasellüler mikroorganizmalardır. *Brucella* türleri katalaz ve oksidaz pozitif, hareketsiz ve spor oluşturmayan bakteriler olup genellikle tek tek, çiftler hâlinde veya nadiren kısa zincirler şeklinde görülen kısa oval çubuklar (yaklaşık $0,3 \times 0,4 \mu\text{m}$) şeklindedir (1).

Bu bakteriler 20–40 °C arasında üreyebilir ve optimal üreme sıcaklığı 37 °C'dir. 63 °C'de 7–10 dakika içerisinde inaktive olurlar. Üreme için optimal pH 6,6–7,4 olup maksimum pH 8,7 ve minimum pH 5,8'dir. Genellikle aerob bakteriler olmakla birlikte *B. abortus* ilk izolasyonlarında %5–10 CO₂'ye gereksinim duyabilir. Besiyerlerinde üremeleri güç olup serum, gliserin veya glikoz ilave edilmiş besiyerlerinde ve yumurtalı besiyerlerinde daha iyi ürerler. Kolonileri küçük, yuvarlak, kabarık, saydam, çiğ tanesine benzeyen kaygan ve S tipindedir.

B. melitensis ve bazı *B. abortus* suşlarının kolonileri zamanla esmer-kahverengi renk alabilir. Karbonhidratlardan asit veya gaz oluşturmazlar ancak glikozu az miktarda kullanırlar. Nitratları redükte ederler, sütte hafif alkali reaksiyon oluştururlar, jelatini eritmezler, indol oluşturmazlar ve metil red ile Voges–Proskauer testleri negatiftir (3). *Brucella* etkenleri hücre içinde çoğalabilme yetenekleri sayesinde konağın bağışıklık sisteminden kaçarak ve kronik enfeksiyonlara neden olurlar.

4. EPİDEMİYOLOJİ

Brusellozis, özellikle sığır, koyun ve keçilerin; testis, meme, uterus gibi genital organlarına yerleşerek abortlara ve infertiliteye sebep olan önemli zoonoz hastalıklardan biridir.

Hayvanlarda meydana getirdiği ekonomik kayıpların yanısıra özellikle insanlarda genital sistemde ve eklemlerde tutulumlara yol açması nedeniyle halk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Brusellozis; zorunlu hücre içi yerleşim gösteren, Gram (-), küçük basil veya kokobasil morfolojisindeki bakterilerin oluşturduğu, kronik seyirli ve özellikle üreme sistemi ile lenfoid dokuyu etkileyen önemli bir enfeksiyondur. Etkenler lenfoid dokunun hastalığı olarak da tanımlanabilecek şekilde kronik aktif piyogranülomatöz lenfadenitise neden olur. Özellikle gebelerde abortus tipik bir bulgudur (1,2).

Enfeksiyonda bulaşma, başlıca sindirim sistemi, mukoz membranlar, sağlam veya portantreli deri, konjunktiva, çiftleşme ve sağım sırasında memelerin kontaminasyonu ile meydana gelmektedir. Hastalık hayvancılığın ilkel şartlarda yapıldığı, etkin koruma tedbirlerinin uygulanmadığı ülkelerde, yeterli ısı işlem görmemiş et ve süt ürünleri, atık fetuslar ve genital akıntılarla insanlara ve hayvanlara bulaşmaktadır. Brusellozis evcil hayvanlarda süt verimini azaltırken, abortlar ile de ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Ergin ve gebe dişi hayvanlar brusellozise daha duyarlıdır. Brusellozis başlıca abort, infertilite, plasentanın retensiyonu, gebelikler arası sürenin uzaması, mastitis ve orşitis gibi klinik bulgular oluşturmaktadır (2).

Brusellozis günümüzde de dünya genelinde önemini koruyan zoonotik bir enfeksiyondur. Hastalık hemen her bölgede görülebilmekle birlikte Akdeniz havzası (Portekiz, İspanya, Güney Fransa, İtalya, Yunanistan ve Türkiye), Kuzey Afrika, Orta Doğu, Hindistan, Meksika ile Orta ve Güney Amerika ülkelerinde hiperendemik özellik göstermektedir. Türkiye’de brusellozis hem hayvan sağlığı hem de halk sağlığı açısından önemini sürdürmektedir. Yapılan seroepidemiolojik çalışmalar, enfeksiyonun birçok bölgede sığır ve koyun popülasyonlarında yaygın olduğunu göstermektedir. Farklı çalışmalarda koyunlarda %12–90, sığırlarda ise %0.92–24.15 arasında değişen

seropozitiflik oranları bildirilmiştir. Hayvan hareketlerinin yoğun olduğu sınır bölgelerinde pozitiflik oranlarının daha yüksek olduğu; özellikle atık fetüs materyallerinden yapılan izolasyon çalışmalarında *Brucella spp.* varlığının dikkat çekici oranlarda saptandığı ifade edilmektedir (2,3).

5. PATOGENEZ

Brusellozis enfeksiyonlarının en önemli özelliği, etkenin hem retiküloendotelial sistemin fagositik hücrelerinde hem de trofoblastlar gibi fagositik olmayan hücrelerde çoğalabilmesidir. Özellikle *Brucella abortus* başta olmak üzere *Brucella melitensis* ve *Brucella suis* gibi türler, hücre içi yerleşim ve çoğalma yetenekleri sayesinde konakta persiste olabilirler. Makrofajlar, dendritik hücreler ve trofoblastlar *Brucella*'lar için başlıca hedef hücrelerdir (4).

Bakterinin hedef hücrelere ulaşabilmesi için solunum sistemi mukozası, sindirim sistemi ya da ürogenital sistem bariyerlerini aşması gerekir. Özellikle *B. abortus*'un intestinal mukozaya invazyonunda M hücreleri (membranöz hücreler) önemli rol oynar. Epitel hücreleri içindeki fagositler, etkenin epitelyal geçişini kolaylaştırarak mukoza bağ dokusuna ve submukozaya taşınmasını sağlar (6). Fagositoza duyarlı hale gelmiş bakteriler kompleman veya Fc reseptörleri aracılığıyla fagosite edilirken, opsonize olmayan bakteriler lektin ve fibronektin reseptörleri üzerinden hücreye giriş yapabilir. Opsonize bakteriler genellikle aktive makrofajlar tarafından hücre içi çoğalma başlamadan elimine edilirken, opsonize olmayan bakteriler makrofaj içinde hayatta kalabilir ve çoğalarak enfeksiyonun yayılımını sağlar (5,6,7).

Güncel literatüre göre *Brucella* türlerinin hücre içi yaşam döngüsü, bakterinin fagolizozomal füzyonu modüle etme ve asidik ortama adaptasyon yeteneği ile yakından ilişkilidir.

Brucella içeren vakuol (BCV), erken endozomal fazdan geçtikten sonra endoplazmik retikulum (ER) ile etkileşime girerek replikatif bir niş oluşturur. Bu süreçte Tip IV sekresyon sistemi (VirB operonu) temel virülans faktörlerinden biridir ve bakterinin hücre içi taşınmasında, bağışıklık yanıtından kaçışında ve çoğalmasında kritik rol oynar. Ayrıca Brucella lipopolisakkaridinin (LPS) klasik Gram-negatif bakterilere kıyasla daha düşük endotoksik aktiviteye sahip olması, konağın doğuştan bağışıklık yanıtını zayıf uyarmasına ve kronik enfeksiyona eğilime katkıda bulunur (5,7) .

B. abortus'un gebeliğin son trimesterinde yüksek konsantrasyonda eritritol ve steroid hormon içeren uterusu belirgin tropizmi vardır. Eritritol, bakterinin karbon ve enerji kaynağı olarak kullandığı bir şekerdir ve özellikle plasentada ve erkek ruminantların genital sisteminde bulunur; insan plasentasında ise anlamlı düzeyde bulunmaz. Bu durum, hayvanlarda abortusun sık görülmesini açıklayan önemli faktörlerden biridir. Enfeksiyon gebeliğin son döneminde gerçekleşirse yavru canlı doğabilir; ancak septisemi ve sistemik bozukluklar nedeniyle kısa sürede kaybedilebilir. Yaşayan yavrular ise pasif bağışıklık dışında kalıcı bir bağışıklık geliştirmez ve cinsel olgunluk döneminde enfeksiyona duyarlı kalabilir (9,10).

Abortusu takiben *Brucella* etkenleri sıklıkla meme dokusu ve meme lenf yumrularına yerleşir. Burada çoğalmaya devam eden bakteriler, ilerleyen dönemlerde veya sonraki gebeliklerde hematolojik yayılım ile uterusu yeniden enfekte edebilir. Kontamine süt, enfeksiyonun hem hayvanlar arasında hem de zoonotik olarak insanlara bulaşmasında önemli bir kaynaktır. *B. abortus*'un interstisyel dokuda makrofaj birikimiyle ilişkili multifokal interstisyel mastitise neden olduğu bildirilmiştir. Kronik brusellozis vakalarında etkenlerin eklemler, sakroiliak bölge ve omurlar arası disklerde lokalize olabildiği; buna bağlı

olarak artrit, spondilit ve diskospondilit gelişebildiği gösterilmiştir (9,11,12).

Son yıllardaki çalışmalar ayrıca *Brucella* enfeksiyonunda hücresel bağışıklığın (özellikle Th1 yanıtı, IFN- γ üretimi ve CD8+ T hücre aktivitesi) koruyucu rolünü vurgulamaktadır. Bununla birlikte bakterinin immün modülasyon kapasitesi, apoptozu düzenlemesi ve inflamatuvar yanıtı baskılaması, enfeksiyonun kronikleşmesine zemin hazırlamaktadır. Bu özellikler, brusellozisin hem veteriner hekimlikte hem de halk sağlığında önemini koruyan, kompleks ve kalıcı bir zoonotik enfeksiyon olmasına neden olmaktadır (8).

6. KLİNİK BULGULAR

Brusellozisin inkübasyon süresi birkaç haftadan birkaç aya kadar değişkenlik gösterebilir. Bu süre; etkenin giriş yolu, alınan mikroorganizma sayısı, hayvanın yaşı, aşı olup olmaması ve gebelik durumu gibi faktörlerle yakından ilişkilidir.

İnkübasyon süresinin oldukça değişken olması ve hayvanın cinsel olgunluğa ulaşıncaya kadar seropozitifliğinin saptanamaması, hastalığın kontrol çalışmalarını zorlaştırmaktadır. Enfekte sürülerde sığırların yaklaşık %15'inin, serolojik olarak pozitif hale gelmeden önce abort yaptığı bildirilmektedir. Enfekte düveler enfeksiyonu taşımaya devam eder ve genellikle ilk doğumlarından sonra seropozitif hâle gelirler. Hayvanların klinik enfeksiyon tablosu gelişmeden önce aylar boyunca etkeni taşıyabilmeleri, hastalığın epidemiyolojisi açısından büyük önem taşımaktadır.

Brusellozis, başlıca enfeksiyon kaynağını oluşturan evcil hayvanlarda abort, süt veriminde azalmaya ve artitise neden olmasından dolayı oldukça ciddi ekonomik kayıplara yol

acmaktadır. Ergin ve gebe dişi hayvanlar hastalığa daha duyarlıdır (2,13).

7. MAKROSKOBİK BULGULAR

Annede: Gebe dişi hayvanlarda etken, özellikle uterus ve kotiledonlarda kolonize olur. Bu kolonizasyon, fetüsün yeterli beslenmesini engelleyerek intrauterin ölüme veya abortusa neden olabilir. Sığılarda abortuslar genellikle 5.-7. , koyunlarda 3. Ve 4. aylarda gözlenmektedir.

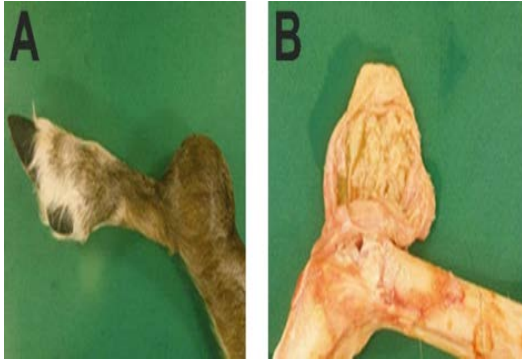
Abortus veya doğum sonrası dönemde vajinal mukozada hiperemi, kanlı ,mukopurulent, ve gri-beyaz renkli, kötü kokulu akıntı gözlenir. Bu akıntı genellikle 1–2 hafta içerisinde azalır ve sonlanır. Hastalığı takiben hastalığı atlatan hayvanlarda abort görülmeyebilir ve gebelikler çoğunlukla tamamlanabilir. Plasentada, kotiledonlar kalınlaşmış ve ödemli olup eksudat birikimi, multifokal erozyon veya yüzeysel ülserasyonlar ve nekrotik odaklarla karakterizedir. Atılamayan plasenta (retensiyo sekundinarum) infertiliteye yol açabilir. Uterus ve meme dokusunda inflamatuvar lezyonlar gelişebilir; granülomatöz inflamasyon nekropsilerde sık rastlanan bir bulgudur (10,14).

Fetüste: En sık gözlenen patolojik bulgular arasında ödem, deri altı kanlı sıvı birikimi ve vücut boşluklarında eksudatif karakterde bir sıvı gözlenirken, bazılarında da makroskopik olarak her hangi bir lezyon gözlenmez. Abomazum içeriği brusellozis olgularında bulanık, limon sarısı ve pıhtılı bir görünüm alır. Karaciğer genellikle büyümüş , soluk renkte ve üzerinde sarımtırak renkte fokal nekrotik odaklar gözlenir. Akciğer bulgusu abortif fetüs için önemli olup fibröz plöritis ve bronkopnömoni gözlenir. Yavru zarlari ve göbek kordonu ödemlidir; kotiledonlar kalınlaşmış nekrotik ve hemorojik görünümündedir (15,16).

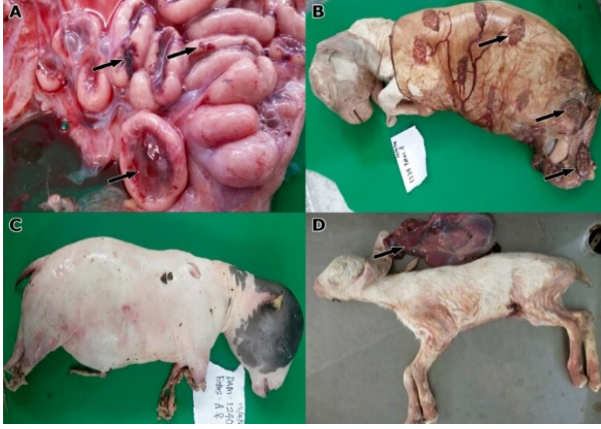
Erkek hayvanlarda: Etken genitoüriner sistemi etkiler. Klinik tablolar prostatitis, testiküler apse, seminal vezikülitis ve en sık olarak tek taraflı epididimoorşitis şeklinde ortaya çıkar.

Bu bulgulara ek olarak hayvanlarda bursitis, artrit ve tendinitise neden olmaktadır (17).

Süt ve insan bulaşı: Etkenin süte geçişi mastitis, genital akıntı kontaminasyonu veya enfekte aerosol ve toz partikülleri yoluyla gerçekleşir. İnsanlarda enfeksiyon dağılımı coğrafi farklılık gösterir: kırsal alanlarda vakaların çoğunluğu *Brucella melitensis*, büyük şehirlerde ise *Brucella abortus* kaynaklıdır. Bu farklılık, etkenlerin konak hayvan tercihleri ve insan temas yollarıyla ilişkilidir. Kırsal alanlarda koyun ve keçi ile doğrudan temas, şehirlerde ise kontamine süt ve süt ürünlerinin tüketimi başlıca bulaş yolları arasındadır (11).



Şekil 3. Genç hayvanlarda eklemlerde şişlik (A) (30), eklem yüzeyinde nekrotik odaklar (B) (30).



Şekil 4. kanamalı ve nekrotik plasentom(A,B,D). Ödemli abortif fetus (C). (Koyun) (18).



Şekil 5. Ödemli aborte fetus (buzağı) (30)

8. MİKROSKOBİK BULGULAR

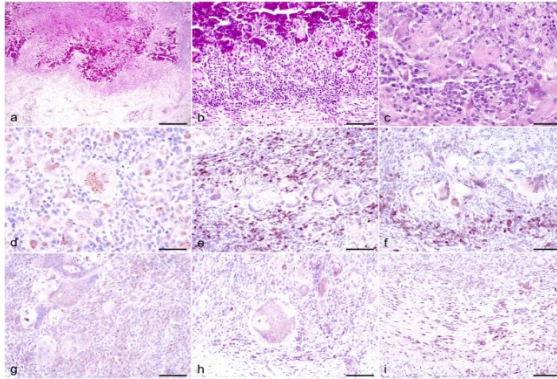
Bruselloz'da mikroskopik bulgular etkenin hücre içi yerleşim göstermesi ve özellikle retiküloendotelial sistem ile genital organlara tropizm göstermesi nedeniyle karakteristik özellikler taşır. Etken mikroorganizmalar çoğunlukla makrofajlar ve trofoblastik hücreler içerisinde bulunur. Oluşan lezyonlar genellikle nekrotik, supuratif ve granümatöz karakterdedir (18).

Plasentada en belirgin bulgu nekrotik ve fibrinopurulent plasentitistir. Koriyonik trofoblastlar belirgin şekilde şişkin olup sitoplazmaları çok sayıda bakteriyel etken içerir. Trofoblastlarda hidropik dejenerasyon, vakuolizasyon ve nekroz görülür. Koriyonik villuslarda yağ dejenerasyonu, stromal ödem, otoliz ve nekroz gelişir. Villus stromasında yoğun nötrofil, makrofaj, lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu dikkati çeker. Villöz damarlarında vaskülit, endotelial dejenerasyon ve tromboz oluşabilir. Kotiledonlarda nekroz ve irinli eksudasyon gözlenir. İnterkotiledoner alanlarda yoğun fibrin birikimi meydana gelir. Allantoik koryonda ülserasyonlar ve fibrinopurulent eksudat görülür. Fetal ve maternal membranlar arasındaki bağlantı gevşer ve membran ayrılması gelişir (18).

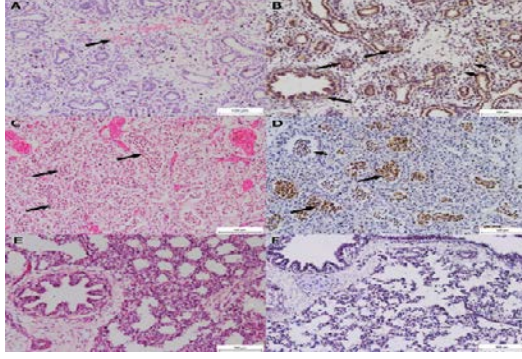
Endometriyumda yoğun nötrofil, lenfosit, plazma hücresi, makrofaj ve eozinofil infiltrasyonu ile karakterize şiddetli endometritis oluşur. Endometrial bezlerde dejenerasyon ve nekroz görülebilir (19).

Fetüste yaygın septisemik lezyonlar gelişir. Akciğerlerde bronkopnömoni ve interstisyel pnömoni oluşur. Alveol lümenlerinde nötrofil, fibrin ve nekrotik hücre artıkları bulunur. Alveolar septalarda kalınlaşma ve mononükleer hücre infiltrasyonu dikkati çeker. Karaciğerde multifokal nekrotik hepatitis, portal mononükleer infiltrasyon ve Kupffer hücre hiperplazisi görülür. Küçük granülomatöz odaklar oluşabilir. Dalakta retikuloendotelial hiperplazi, lenfoid hiperplazi veya lenfoid depresyon gelişebilir. Böbreklerde interstisyel nefritis, tübüler dejenerasyon ve glomerüler konjesyon görülebilir. Fetusun enfekte amniyotik sıvıyı yutmasına bağlı olarak mide ve bağırsaklarda abomasitis ve enteritis gelişebilir. Mukozalarda hiperemi, nötrofil infiltrasyonu ve yüzeysel nekroz dikkati çeker. Beyinde meningoensefalitis, mikroglial proliferasyon ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu görülebilir (18).

Erkek genital sisteminde özellikle testis ve epididimis etkilenir. Testislerde nekrotik ve granümatöz orşitis gelişir. Seminifer tübüllerde dejenerasyon, atrofi ve germ hücre kaybı oluşur. Tübül lümenlerinde nekrotik debris, nötrofil ve makrofaj birikimi görülür. İnterstisyel dokuda lenfoplazmositik infiltrasyon ve fibrozis gelişebilir. Epididimiste epitel nekrozu, lümen dilatasyonu dikkat çeker. Vesikula seminaliste kronik suppuratif veya granümatöz yangı oluşabilir (20). Lenf düğümlerinde sinüs histiositozu, medüller hiperplazi ve granümatöz lenfadenitis görülür. Karaciğerde kronik granümatöz hepatitis ve Kupffer hücre aktivasyonu karakteristiktir. Meme bezinde interstisyel mastitis, alveoler epitel dejenerasyonu ve mononükleer hücre infiltrasyonu gelişebilir (19). Eklem ve sinovyal yapılarda kronik sinovitis, fibrin birikimi ve mononükleer hücre infiltrasyonu görülebilir. Histopatolojik incelemelerde etkenler Gram boyamada zor seçilirken modifiye Ziehl–Neelsen boyasında kırmızı kokobasiller şeklinde görülebilir. İmmünohistokimyasal yöntemlerle trofoblastik hücreler ve makrofajlarda bakteriyel antijenler gösterilebilir (21).



Şekil 6. *Brucella ovis* enfeksiyonu sonucu oluşan ileri dereceli epididimitis lezyonlarında inflamatuvar hücre infiltrasyonunun histopatolojik ve immünohistokimyasal görüntüsü (20).



Şekil 7. Fetal akciğer dokusunda inflamasyon ve hemoraji (A,C). Etken bronşiyol epitel hücrelerinde ve alveoler makrofajlarda lokalize (B,D). Şiddetli yaygın bronko-interstisyel pnömoni (E,D) (18).

9. TANI

Brusellozis için tek ve kesin bir tanı testi bulunmamakta; genellikle birden fazla yöntemin birlikte kullanılması gerekmektedir. Altın standart etkenin izolasyonu ve üretilmesidir. Brusellozisin tanısı; klinik bulgular, epidemiyolojik veriler ve laboratuvar testlerinin birlikte değerlendirilmesine dayanır. Hastalığın kesin tanısında etkenin izolasyonu ve identifikasyonu altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Tanı amacıyla abort materyalleri, plasenta, süt, serum, sperma ve çeşitli doku örneklerinden yararlanılır. Laboratuvar tanısında bakteriyolojik kültür, direkt mikroskopik inceleme, serolojik ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır (2). Serolojik tanıda Rose Bengal Plate Test (RBPT), Serum Aglütinasyon Testi (SAT), Süt Halka Testi (SHT), Kompleman Fiksasyon Testi (KFT), Coombs testi, Floresan Polarizasyon Testi (FPT), Floresan Antikor Testi (FAT), ELISA ve ERIFA en yaygın kullanılan yöntemlerdir. RBPT hızlı bir tarama testi olarak tercih edilirken, KFT ve ELISA daha yüksek özgüllükleri nedeniyle doğrulama testleri olarak kullanılmaktadır.

Brucella türlerinin identifikasyonunda bakteriyofaj tiplendirmesi ve alerjik deri testleri de yardımcı tanı yöntemleri arasında yer almaktadır. Günümüzde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip tanı yöntemlerinin geliştirilmesi, brusellozisin kontrol ve eradikasyon programlarında büyük önem taşımaktadır (2,22,23).

10. KORUMA VE KONTROL

Brusellozun kontrolünde, işletmeye yalnızca sağlıklı ve güvenilir kaynaklardan temin edilen hayvanların alınması önemlidir. Yeni satın alınan hayvanlar sürüye katılmadan önce karantinaya alınmalı ve gerekli sağlık kontrollerinden geçirilmelidir. Hastalığın erken teşhisi amacıyla düzenli serolojik taramalar yapılmalı, pozitif bulunan hayvanlar sürüden uzaklaştırılmalıdır. Hayvan barınaklarında hijyen kurallarına uyulmalı; abort materyalleri, plasenta ve genital akıntılar uygun şekilde bertaraf edilmelidir. Ayrıca, zoonotik bir hastalık olan brusellozdan korunmak için pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketiminden kaçınılmalıdır. Veteriner hekimler ve işletme çalışanları biyogüvenlik önlemleri konusunda eğitilmeli ve kişisel koruyucu ekipman kullanılmalıdır (25). Brusellozun kontrolünde canlı atenüe aşılar halen en etkili ve yaygın kullanılan aşılardır. Sığırlarda Brucella abortus S19 ve RB51, koyun ve keçilerde ise Brucella melitensis Rev-1 standart aşı suşları olarak kullanılmaktadır. Rev-1 aşısı gebe hayvanlarda abort riskini artırabileceğinden gebelik döneminde uygulanması önerilmemektedir. Canlı aşılar, hücresel ve humoral bağışıklığı güçlü şekilde uyararak daha uzun süreli koruma sağlamaları nedeniyle ölü aşılara kıyasla daha fazla tercih edilmektedir (24).

Ölü (inaktif) aşılar geliştirilmiş olmakla birlikte, canlı aşılara göre daha düşük koruyuculuk göstermekte ve genellikle

tekrarlayan doz uygulamaları gerektirmektedir. Bu nedenle sahada kullanımları sınırlıdır.

Son yıllarda bruselloza karşı subunit, DNA, vektör ve nanopartikül temelli yeni nesil aşılar üzerinde yoğun araştırmalar yürütülmektedir. Nanopartikül bazlı aşılar antijenlerin hedef hücrelere taşınmasını ve bağışıklık yanıtının güçlendirilmesini amaçlarsa da; sınırlı antijen yükleme kapasitesi, üretim zorlukları, olası toksisite sorunları ve doğal enfeksiyonu taklit eden güçlü hücresel bağışıklık yanıtını her zaman oluşturamamaları gibi dezavantajlara sahiptir. Ayrıca bu aday aşuların büyük çoğunluğu henüz deneysel aşamada olup doğal konaklarda etkinliklerinin daha kapsamlı olarak değerlendirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır (24,26).

11. SONUÇ

Brusellozis; başta sığır, koyun ve keçiler olmak üzere birçok çiftlik hayvanını etkileyen, önemli ekonomik kayıplara ve halk sağlığı açısından ciddi risklere neden olan zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık; abortlar, infertilite, süt veriminde azalma ve yavru kayıpları gibi nedenlerle hayvancılık işletmelerinde verim kayıplarına yol açmaktadır. Brusellozis ile etkin mücadelede erken ve doğru tanı, düzenli sürü taramaları, enfekte hayvanların sürüden uzaklaştırılması, uygun aşılama programlarının uygulanması ve biyogüvenlik önlemlerinin eksiksiz şekilde sürdürülmesi büyük önem taşımaktadır. Ayrıca hayvan hareketlerinin kontrol altına alınması, hijyen ve sanitasyon uygulamalarının iyileştirilmesi ile üreticilerin bilinçlendirilmesi, hastalığın yayılımının önlenmesinde temel unsurlar arasında yer almaktadır. Bu kapsamda yürütülecek etkili kontrol ve eradikasyon programları, hem hayvan sağlığının korunmasına hem de zoonotik bulaş riskinin azaltılarak toplum

sağlığının güvence altına alınmasına önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

1. Saavedra, M. J., Ballem, A., Queiroga, M. C., & Fernandes, C. (2019). Etiology: The genus *Brucella*.
2. Qureshi, K. A., Parvez, A., Fahmy, N. A., Abdel Hady, B. H., Kumar, S., Ganguly, A., ... & Aspatwar, A. (2023). Brucellosis: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment—A comprehensive review. *Annals of Medicine*, 55(2), 2295398.
3. Khurana, S. K., Sehrawat, A., Tiwari, R., Prasad, M., Gulati, B., Shabbir, M. Z., ... & Chaicumpa, W. (2021). Bovine brucellosis—A comprehensive review. *Veterinary Quarterly*, 41(1), 61–88.
4. Xiao, Y., Li, M., Guo, X., Zeng, H., Shuai, X., Guo, J., Huang, Q., Chu, Y., Zhou, B., Wen, J., Liu, J., & Jiao, H. (2022). Inflammatory mechanism of *Brucella* infection in placental trophoblast cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 13417.
5. Guo, X., Zeng, H., Li, M., Xiao, Y., Gu, G., Song, Z., Shuai, X., Guo, J., Huang, Q., Zhou, B., Chu, Y., & Jiao, H. (2023). The mechanism of chronic intracellular infection with *Brucella* spp. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1129172.
6. Nakato, G., Hase, K., Suzuki, M., Kimura, M., Ato, M., Hanazato, M., ... & Ohno, H. (2012). Cutting edge: *Brucella abortus* exploits a cellular prion protein on intestinal M cells as an invasive receptor. *Journal of Immunology*, 189(4), 1540–1544.
7. Huy, T. X. N., Nguyen, T. T., Kim, H., Reyes, A. W. B., & Kim, S. (2022). *Brucella* phagocytosis mediated by pathogen-host interactions and their intracellular survival. *Microorganisms*, 10(10), 2003.

8. Pellegrini, J. M., Gorvel, J.-P., & Mémet, S. (2022). Immunosuppressive mechanisms in brucellosis in light of chronic bacterial diseases. *Microorganisms*, 10(7), 1260.
9. Xavier, M. N., Paixão, T. A., Hartigh, A. B., Tsolis, R. M., & Santos, R. L. (2010). Pathogenesis of *Brucella* spp. *The Open Veterinary Science Journal*, 4(1), 109–118.
10. Samartino, L. E., & Enright, F. M. (1993). Pathogenesis of abortion of bovine brucellosis. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 16(2), 95–101.
11. Seleem, M. N., Boyle, S. M., & Sriranganathan, N. (2010). Brucellosis: A re-emerging zoonosis. *Veterinary Microbiology*, 140(3–4), 392–398.
12. Meador, V. P., Deyoe, B. L., & Cheville, N. F. (1989). Pathogenesis of *Brucella abortus* infection of the mammary gland and supramammary lymph node of the goat. *Veterinary Pathology*, 26(5), 357–368.
13. Megid, J., Mathias, L. A., & Robles, C. (2010). Clinical manifestations of brucellosis in domestic animals and humans. *The Open Veterinary Science Journal*, 4, 119–126.
14. Khan, M. Z., & Zahoor, M. (2018). An overview of brucellosis in cattle and humans, and its serological and molecular diagnosis in control strategies. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 3(2), 65.
15. Anderson, T. D., Meador, V. P., & Cheville, N. F. (1986). Pathogenesis of placentitis in the goat inoculated with *Brucella abortus*. I. Gross and histologic lesions. *Veterinary Pathology*, 23(3), 219–226.
16. Xavier, M. N., Paixão, T. A., Poester, F. P., Lage, A. P., & Santos, R. L. (2009). Pathological, immunohistochemical and bacteriological study of tissues and milk of cows and

- fetuses experimentally infected with *Brucella abortus*. *Journal of Comparative Pathology*, 140(2–3), 149–157.
17. Colmenero, J. D., Munoz-Roca, N. L., Bermudez, P., Plata, A., Villalobos, A., & Reguera, J. M. (2007). Clinical findings, diagnostic approach, and outcome of *Brucella melitensis* epididymo-orchitis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 57(4), 367–372.
 18. Mazlan, M., Khairani-Bejo, S., Hamzah, H., Nasruddin, N. S., Salleh, A., & Zamri-Saad, M. (2021). Pathological changes, distribution and detection of *Brucella melitensis* in foetuses of experimentally infected does. *Veterinary Quarterly*, 41(1), 36–49.
 19. Neta, A. V. C., Mol, J. P., Xavier, M. N., Paixão, T. A., Lage, A. P., & Santos, R. L. (2010). Pathogenesis of bovine brucellosis. *The Veterinary Journal*, 184(2), 146–155.
 20. Rebollada-Merino, A., Garcia-Seco, T., Chinchilla, B., Perez-Sancho, M., Dominguez, L., & Rodriguez-Bertos, A. (2023). Immunopathology of early and advanced epididymis lesions caused by *Brucella ovis* in rams. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 261, 110621.
 21. Poester, F. P., Nielsen, K., Samartino, L. E., & Yu, W. L. (2010). Diagnosis of brucellosis. *The Open Veterinary Science Journal*, 4(1), 46–60.
 22. Al-Abd, N., Bamagha, O., Abdullah, A. A., Saleh, B. M., Ali, E. G., Fathi, F. N., ... & Muqbel, Z. G. (2025). Brucellosis: A comprehensive review of epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, and global prevalence. *Electronic Journal of University of Aden for Basic and Applied Sciences*, 6(2), 131–140.

23. Smirnova, E. A., Vasin, A. V., Sandybaev, N. T., Klotchenko, S. A., Plotnikova, M. A., Chervyakova, O. V., ... & Kiselev, O. I. (2013). Current methods of human and animal brucellosis diagnostics. *Advances in Infectious Diseases*, 3(3), 177–184.
24. Hou, H., Liu, X., & Peng, Q. (2019). The advances in brucellosis vaccines. *Vaccine*, 37(30), 3981–3988.
25. Zhang, N., Huang, D., Wu, W., Liu, J., Liang, F., Zhou, B., & Guan, P. (2018). Animal brucellosis control or eradication programs worldwide: A systematic review of experiences and lessons learned. *Preventive Veterinary Medicine*, 160, 105–115.
26. Heidary, M., Dashtbin, S., Ghanavati, R., Mahdizade Ari, M., Bostanghadiri, N., Darbandi, A., ... & Talebi, M. (2022). Evaluation of brucellosis vaccines: A comprehensive review. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 925773.
27. Moreno, E. (2014). Retrospective and prospective perspectives on zoonotic brucellosis. *Frontiers in Microbiology*, 5, 213.
28. Moreno, E., Blasco, J. M., & Moriyón, I. (2022). Facing the human and animal brucellosis conundrums: The forgotten lessons. *Microorganisms*, 10(5), 942.
29. Çakır, Ş., & Yıldırım, M. (2018). Türkiye’de küçük ruminantlarda brusellozun kontrol ve eradikasyon stratejileri. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 11(2), 98–104.
30. <https://kutahya.tarimorman.gov.tr/BelgelerArsiv/Brucella%20%28YavruAtma%29.pdf>

PARKİNSON HASTALIĞINDA cGAS- STING SİNYAL YOLUNUN ROLÜ: MİTOKONDRIYAL DİSFONKSİYON, OTOFAJİ, NÖROİNFLAMASYON VE NÖRODEJENERASYON ARASINDAKİ MOLEKÜLER BAĞLANTILAR

Esra DERELİ¹

Kübra Asena TERİM KAPAKİN²

Esra MANAVOĞLU KIRMAN³

1. GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodegeneratif hastalık olup, dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen ilerleyici bir hareket bozukluğudur. Hastalık, başta substantia nigra pars compacta bölgesindeki dopaminerjik nöronların kaybı ve α -sinüklein protein agregatlarının oluşturduğu Lewy cisimciklerinin birikimi ile karakterizedir. Klinik olarak bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru ve postüral instabilite gibi motor semptomların yanı sıra bilişsel bozukluklar, uyku düzensizlikleri ve otonomik disfonksiyonlar gibi motor olmayan belirtilerle de seyretmektedir. Parkinson hastalığının etiyolojisi tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte genetik yatkınlık, çevresel faktörler, yaşlanma,

¹ Arş. Gör., Muş Alparslan Üniversitesi., Uygulamalı Bilimler Fakültesi, Hayvan Sağlığı ve refahı AD, ORCID: 0009-0001-2742-7704.

² Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji AD, ORCID: 0000-0002-1740-8657

³ Dr. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji AD, ORCID: 0000-0003-3877-7686.

mitokondriyal bozukluklar, protein homeostazındaki aksaklıklar ve kronik nöroinflamasyonun hastalık patogenezinde önemli rol oynadığı bilinmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin temel bileşenlerinden biri olan siklik GMP-AMP sentaz (cGAS)-Stimulator of Interferon Genes (STING) sinyal yolağının nörodejeneratif hastalıklardaki önemini ortaya koymuştur. Normal koşullarda sitozolde bulunan yabancı veya hasar kaynaklı DNA'yı algılayan cGAS, ikinci haberci molekül olan siklik GMP-AMP (cGAMP)'ı sentezleyerek STING proteinini aktive eder. STING aktivasyonu sonrasında interferon düzenleyici faktörler ve nükleer faktör kapp B (NF-κB) gibi transkripsiyon faktörleri uyarılır ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimi başlatılır. Bu mekanizma enfeksiyonlara karşı koruyucu bir yanıt oluşturmasına rağmen, kronik veya kontrolsüz aktivasyonu doku hasarına ve inflamasyona katkıda bulunabilmektedir.

Parkinson hastalığında mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, hastalığın en erken ve en önemli patolojik olaylarından biri olarak kabul edilmektedir. Hasar görmüş mitokondriyelerden sitozole salınan mitokondriyal DNA (mtDNA), cGAS-STING yolunun güçlü bir aktivatörü olarak görev yapabilmektedir. Özellikle PINK1 ve Parkin gibi mitokondri kalitesinin korunmasında görev alan proteinlerde meydana gelen bozukluklar, mitokondriyal hasarın artmasına ve mtDNA'nın hücre içine yayılmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda aktive olan cGAS-STING sinyali, inflamatuvar yanıtların sürdürülmesine ve nöronal hasarın derinleşmesine katkı sağlamaktadır.

Mitokondriyal homeostazın korunmasında kritik öneme sahip olan otofaji ve özellikle mitofaji süreçleri de Parkinson hastalığının patogenezinde önemli bir yer tutmaktadır. Otofajik

mekanizmaların yetersizliği, hasarlı mitokondrilerin ve toksik protein agregatlarının hücre içerisinde birikmesine yol açarak cGAS-STING aktivasyonunu tetikleyebilmektedir. Öte yandan, cGAS-STING sinyal yolağının da otofaji süreçlerini düzenleyebildiği gösterilmiş olup, bu iki sistem arasında çift yönlü ve karmaşık bir etkileşim bulunduğu düşünülmektedir. Bu durum, hücresel stres yanıtlarının ve inflamasyonun düzenlenmesinde önemli sonuçlar doğurmaktadır.

Nöroinflamasyon, Parkinson hastalığının ilerlemesinde merkezi bir role sahiptir. Mikroglia ve astrositlerin kronik aktivasyonu sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar ortam, dopaminerjik nöronların dejenerasyonunu hızlandırmaktadır. Artan kanıtlar, cGAS-STING yolunun mikroglial aktivasyon ve inflamatuvar sitokin üretimi üzerinden nöroinflamasyonu güçlendirdiğini göstermektedir. Böylece mitokondriyal disfonksiyon, otofaji bozukluğu ve inflamatuvar yanıtlar arasında moleküler bir köprü görevi gören cGAS-STING sinyal yolağı, Parkinson hastalığındaki nörodejeneratif süreçlerin önemli düzenleyicilerinden biri olarak öne çıkmaktadır.

2. PARKİNSON HASTALIĞI

Parkinson hastalığı (PH), ilerleyici nörodejeneratif özellik gösteren ve temel olarak substantia nigra pars compacta (SNpc) bölgesindeki dopaminerjik nöronların seçici kaybı ile karakterize edilen kronik bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Klinik olarak bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru ve postüral instabilite gibi kardinal motor bulgularla tanımlanmakla birlikte; bilişsel bozukluklar, depresyon, uyku bozuklukları ve otonom sinir sistemi disfonksiyonları gibi motor dışı semptomlar da hastalığın önemli klinik bileşenlerini oluşturmaktadır. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte bu semptomlar bireylerin fonksiyonel

bağımsızlığını ve yaşam kalitesini belirgin şekilde olumsuz etkilemektedir (1).

Son yıllarda PH'nin küresel sağlık yükünde önemli bir artış gözlenmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar, dünya genelinde PH ile yaşayan bireylerin sayısının son birkaç on yıl içerisinde belirgin şekilde arttığını göstermektedir (2). Hastalık prevalansı yaşlanma ile birlikte yükselmekte olup, 60 yaş üzerindeki bireylerde yaklaşık %1, 80 yaş üzerindeki bireylerde ise %4 düzeylerine ulaşmaktadır. Ayrıca erkeklerde PH görülme sıklığının kadınlara kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiş olup, bu farklılığın hormonal etkiler, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (3).

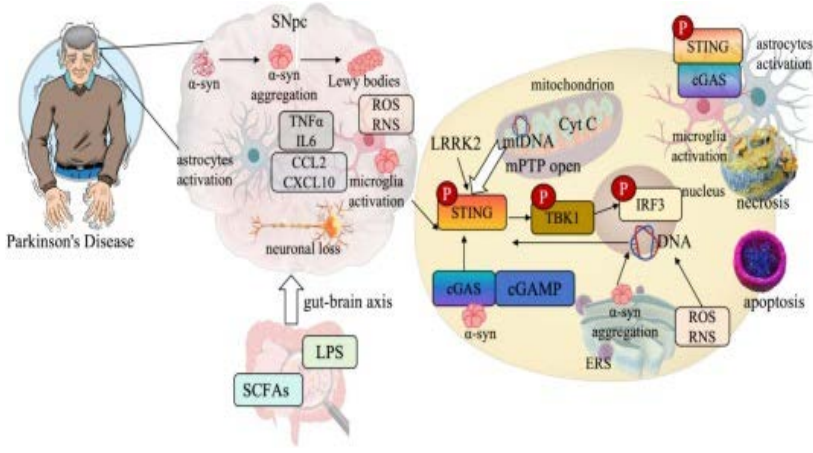
PH patogenezi, genetik yatkınlık, çevresel faktörler, protein homeostaz bozuklukları, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve nöroinflamasyon gibi çok sayıda mekanizmanın etkileşimi sonucunda ortaya çıkan kompleks ve çok faktörlü bir süreçtir. Hastalığın karakteristik patolojik bulgularından biri olan α -sinüklein agregasyonu, yalnızca sinaptik işlevlerin bozulmasına neden olmakla kalmayıp aynı zamanda mitokondriyal hasar, oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtların aktivasyonu gibi çoklu patolojik süreçleri tetiklemektedir (4,5). Bu süreçlerde oluşan reaktif oksijen türleri (ROS); lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarı yoluyla dopaminerjik nöronların ilerleyici kaybına katkıda bulunmaktadır(7).

PH'nin temel nöropatolojik özellikleri, SNpc'de bulunan dopaminerjik nöronların progresif dejenerasyonu ve kaybı ile Lewy cisimciklerinin (Lewy bodies, LB) oluşumudur (Şekil 1). SNpc dopaminerjik nöronlarının kaybı, nigrostriatal yolakta dopamin iletiminin bozulmasına ve striatal dopamin düzeylerinde belirgin azalmaya neden olarak hastalarda gözlenen motor semptomların ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır. LB'ler;

başlıca yanlış katlanmış ve patolojik olarak agregasyona uğramış α -sinüklein proteininden oluşan, bunun yanı sıra ubiquitin, proteazom alt birimleri ve ısı şok proteinleri gibi çeşitli protein bileşenlerini içeren eozinofilik sitoplazmik inklüzyon yapılarıdır (19). α -sinüklein proteininin konformasyonel değişikliğe uğraması ve oligomerik/agregat formlar oluşturması, PH patogenezinin temel moleküler olaylarından biri olarak kabul edilmektedir.

Patolojik α -sin agregatları, dopaminerjik nöronlarda sinaptik fonksiyon bozukluğu, mitokondriyal disfonksiyon ve hüresel stres yanıtlarının aktivasyonu yoluyla doğrudan nörotoksik etki oluşturabilmektedir. Bununla birlikte, agregasyona uğramış α -sin molekülleri hasar ilişkili moleküler örüntüler (damage-associated molecular patterns, DAMP'ler) olarak işlev görerek doğuştan gelen bağışıklık sistemini aktive edebilmekte ve nöroinflamatuvar süreçlerin başlamasına katkı sağlayabilmektedir. Bu inflamatuvar yanıtlar, dopaminerjik nöron dejenerasyonunun ilerlemesini ve hastalık patolojisinin kronikleşmesini destekleyen önemli mekanizmalar arasında yer almaktadır.

Dopaminerjik nöron kaybı ve LB oluşumuna ek olarak, PH belirgin nöroinflamatuvar değişikliklerle de karakterizedir. Bu süreçte özellikle mikroglyal aktivasyon, astrosit reaktivasyonu ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-1 β (IL-1 β) gibi proinflamatuvar sitokinlerin; ayrıca CC motif kemokin ligandı 2 (CCL2) ve CXC motif kemokin 10 (CXCL10) gibi kemokinlerin ekspresyonunda artış gözlenmektedir. Bu moleküler değişiklikler, merkezi sinir sisteminde kronik inflamatuvar bir mikroçevrenin oluşmasına ve dopaminerjik nöronal hasarın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır.



Şekil 1. Parkinson hastalığının cGAS-STING yolunun anormal aktivasyonunun altında yatan mekanizmalar (18).

Geleneksel olarak PH araştırmaları α -sinüklein patolojisi ve dopaminerjik nöron dejenerasyonu üzerine yoğunlaşmış olsa da, son yıllarda doğuştan gelen bağışıklık sisteminin hastalık patogenezindeki rolü giderek daha fazla önem kazanmıştır. Özellikle siklik GMP-AMP sentaz (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS) ve interferon genlerinin uyarıcısı (stimulator of interferon genes, STING) tarafından oluşturulan cGAS-STING sinyal yolağı, nöroinflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde kritik bir moleküler mekanizma olarak tanımlanmaktadır (6,8).

Başlangıçta viral ve bakteriyel DNA'nın algılanmasına yönelik bir savunma mekanizması olarak tanımlanan cGAS-STING yolu, günümüzde hücresel stres ve hasar durumlarında salınan endojen DNA moleküllerinin tanınmasında da önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle mitokondriyal hasar sonucunda sitoplazmaya salınan mitokondriyal DNA (mtDNA), güçlü bir DAMP olarak görev yapmakta ve cGAS tarafından algılanmaktadır. Aktive olan cGAS, siklik GMP-AMP (cGAMP) sentezleyerek STING proteinini aktive etmekte; bunun sonucunda TBK1 ve NF- κ B gibi aşağı akım sinyal moleküllerinin

aktivasyonu aracılığıyla tip I interferonların ve çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin üretimi artmaktadır. Sürekli veya kontrolsüz cGAS-STING aktivasyonu, mikrogial inflamatuvar yanıtların güçlenmesine, kronik nöroinflamasyonun oluşmasına ve sonuç olarak dopaminerjik nöron kaybının hızlanmasına katkıda bulunabilmektedir (9).

3. cGAS–STING SİNYAL YOLUNUN YAPISAL ve FONKSİYONEL ÖZELLİKLERİ

cGAS–STING yolu doğuştan gelen bağışıklık sisteminin temel sitoplazmik DNA algılama mekanizmalarından biridir. Bu sistemin iki ana bileşeni cGAS ve STING proteinleridir. cGAS, sitoplazmada ve çekirdekte bulunan, çift sarmallı DNA'yı algılayabilen bir nükleotidil transferaz enzimidir. Sitoplazmada normal koşullarda DNA bulunmaması nedeniyle herhangi bir DNA varlığı hücrel stres veya hasarın göstergesi olarak değerlendirilir. cGAS'ın DNA'ya bağlanması sonucunda ATP ve GTP kullanılarak ikinci haberci molekül olan cGAMP sentezlenir (10). cGAMP, endoplazmik retikulum membranında bulunan STING proteinine bağlanarak onun aktivasyonunu sağlar. Aktive olan STING daha sonra Golgi kompleksine taşınır ve TANK-bağlayıcı kinaz 1 (TBK1) ile IκB kinaz (IKK) komplekslerini aktive eder. Bu süreç sonunda interferon düzenleyici faktör-3 (IRF3) ve nükleer faktör-kappa B (NF-κB) çekirdeğe taşınarak çok sayıda inflamatuvar genin ekspresyonunu başlatır (11). Bu mekanizma enfeksiyonlara karşı koruyucu olmakla birlikte, kronik aktivasyonu durumunda nöroinflamasyon ve doku hasarına yol açabilmektedir

4. BEYİNDEKİ cGAS-STING YOLUNUN FİZYOLOJİK ROLÜ

Siklik GMP-AMP Sentaz (cGAS)-İnterferon Genlerinin Uyarıcısı (STING) sinyal yolu, merkezi sinir sisteminde (MSS) doğuştan bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesi, hücrel homeostazın korunması ve nöroinflamasyonun kontrolünde önemli rol oynayan temel bir mekanizmadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu yolun yalnızca enfeksiyon ve hasar yanıtlarında değil, aynı zamanda beynin normal fizyolojik işleyişinde de görev aldığını göstermiştir. cGAS-STING sinyalizasyonunun nöronlar, astrositler ve mikroglialar gibi farklı beyin hücrelerinde aktif olduğu ve bağışıklık yanıtlarının dengelenmesine katkı sağladığı bildirilmektedir (12).

Mikroglialar, sitoplazmik DNA'nın algılanmasından sorumlu olan cGAS-STING yoluna en duyarlı hücrelerden biridir. Sitoplazmada bulunan DNA'nın cGAS tarafından tanınması sonucunda STING aktive olmakta ve Tip I İnterferonlar (IFN-I) ile çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin üretimi tetiklenmektedir. Bu yanıt, akut durumlarda enfeksiyonların ortadan kaldırılması ve doku onarımının desteklenmesi açısından koruyucu özellik göstermektedir. Ancak yolun uzun süreli veya aşırı aktivasyonu, kronik nöroinflamasyona neden olarak nöronal fonksiyonların bozulmasına katkıda bulunmaktadır (13). Yaşlanma ve mitokondriyal disfonksiyon, beyinde cGAS-STING yolunun sürekli aktivasyonuna yol açabilen başlıca faktörlerdir. Özellikle mitokondriyal DNA'nın (mtDNA) sitozole kaçması, mikrogliaların proinflamatuvar fenotipe dönüşmesine ve düşük dereceli kronik nöroinflamasyonun gelişmesine neden olmaktadır. Bu durum sinaptik bütünlüğü bozarak Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda nöronal kaybı ve hastalık progresyonunu hızlandırabilmektedir (14).

5. PARKİNSON HASTALIĞINDA cGAS–STING AKTİVASYONUNUN MOLEKÜLER TEMELLERİ

Parkinson hastalığında cGAS–STING yolunun aktivasyonu çoğunlukla mitokondriyal disfonksiyon, bozulmuş mitofaji ve oksidatif stres ile ilişkilidir. Mitokondriyal kalite kontrol mekanizmalarında görev alan PINK1 ve Parkin proteinlerindeki işlev bozuklukları hasarlı mitokondriyelerin hücre içerisinde birikmesine neden olmaktadır. Bu durum mitokondriyal membran bütünlüğünün bozulmasına ve mtDNA'nın sitoplazmaya sızmasına yol açmaktadır. Sitoplazmik mtDNA cGAS tarafından algılanarak inflamatuvar sinyal kaskadını başlatmaktadır (17).

Buna ek olarak α -sinüklein agregatlarının neden olduğu oksidatif stres hem nükleer DNA hem de mitokondriyal DNA üzerinde hasar oluşturmaktadır. DNA kırıkları sonucunda ortaya çıkan sitoplazmik DNA parçacıkları da cGAS–STING sistemini aktive ederek nöroinflamasyonu daha da artırmaktadır. Bu süreçler bir araya geldiğinde mitokondriyal hasar, DNA salınımı, inflamasyon ve nöronal ölüm arasında kendini sürdüren patolojik bir döngü oluşmaktadır.

6. α -SİNÜKLEİN BİRİKİMİ VE PARKİNSON HASTALIĞINDA cGAS–STING AKTİVASYONU

Parkinson hastalığının temel patolojik özelliklerinden biri, SNCA geni tarafından kodlanan α -sinüklein proteininin anormal birikimi ve agregasyonudur. Normal koşullarda sinaptik vezikül taşınması ve nörotransmitter salınımında görev alan α -sinüklein, yanlış katlanma ve agregasyon sonucunda nörotoksik özellik kazanarak hastalığın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Son yıllarda elde edilen bulgular, α -sinüklein patolojisinin yalnızca protein agregasyonu ile sınırlı olmadığını, aynı zamanda

doğuştan bağışıklık sisteminin önemli bileşenlerinden biri olan Siklik GMP-AMP Sentaz (cGAS)-İnterferon Genlerinin Uyarıcısı (STING) sinyal yolunu aktive ederek nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonu tetiklediğini göstermektedir (19).

Patolojik α -sinüklein agregatları, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla sitoplazmada DNA birikimine neden olarak cGAS-STING yolunu aktive etmektedir. İlk olarak, α -sinüklein birikimine bağlı gelişen oksidatif ve nitratif stres, hem nükleer DNA'da hem de mitokondriyal DNA'da hasara yol açmakta ve DNA parçalarının sitoplazmaya sızmasına neden olmaktadır (20).

İkinci olarak, PTEN ile İndüklenen Kinaz 1 (PINK1) ve Parkin aracılı mitofaji mekanizmasının bozulması sonucunda hasarlı mitokondriler yeterince uzaklaştırılmamakta ve mitokondriyal DNA'nın sitoplazmaya kaçıışı artmaktadır. Üçüncü olarak ise α -sinüklein fibrilleri, nükleer zarf bütünlüğünü bozarak genomik DNA'nın sitoplazmaya ekstrüzyonunu ve mikronükleus yırtılmasını kolaylaştırmaktadır (21).

Sitoplazmada biriken mitokondriyal ve genomik DNA parçaları, cGAS tarafından yabancı veya hasar ilişkili moleküler örüntüler olarak algılanmaktadır. Bunun sonucunda STING aktive olmakta ve Tip I İnterferonlar (IFN-I) ile çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin üretimi uyarılmaktadır. Böylece α -sinüklein agregasyonuna bağlı olarak gelişen DNA hasarı, güçlü bir nöroinflamatuvar yanıtın oluşmasına neden olmaktadır. Özellikle mikroglialarda meydana gelen bu süreç, Parkinson hastalığında dopaminerjik nöron kaybından önce başlayan inflamatuvar olayların önemli bir kaynağı olarak kabul edilmektedir (22). Deneysel çalışmalar, patolojik α -sinüklein agregatlarının mikroglialarda DNA hasarını artırarak cGAS-STING yolunu aktive ettiğini göstermiştir. Bu aktivasyon, IFN-I üretiminin artmasına ve nöroinflamatuvar süreçlerin şiddetlenmesine yol açarak nöronal ölümün hızlanmasına katkıda

bulunmaktadır. Buna karşılık, fonksiyonel STING proteini bulunmayan deneysel hayvan modellerinde nöroinflamasyonun belirgin şekilde azaldığı ve α -sinüklein kaynaklı nörodejenerasyona karşı koruyucu etki geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca insan Parkinson hastalığı beyin dokularında STING ekspresyonunun arttığı ve bu artışın α -sinüklein düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (19).

α -sinüklein birikimi ile cGAS-STING aktivasyonu arasında güçlü bir patofizyolojik ilişki bulunmaktadır. α -Sinükleinin neden olduğu DNA hasarı ve mitokondriyal disfonksiyon, cGAS-STING aracılı nöroinflamasyonu tetikleyerek dopaminerjik nöron kaybını hızlandırmaktadır. Bu nedenle cGAS-STING eksenini, Parkinson hastalığının patogenezinde önemli bir rol oynamakta ve hastalık progresyonunun yavaşlatılmasına yönelik yeni tedavi stratejileri için umut verici bir terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir.

7. MİTOKONDRIYAL DİSFONKSİYONUN cGAS-STING AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİ

Mitokondriler; ATP üretimi, reaktif oksijen türlerinin (ROS) düzenlenmesi, kalsiyum homeostazının sürdürülmesi ve apoptotik sinyalleme başlatılmasında görev alan, hücre homeostaz için kritik öneme sahip çift zarla çevrili organellerdir. Parkinson hastalığında mitokondriyal disfonksiyon, doğuştan gelen bağışıklık yanıtının önemli bir tetikleyicisi olarak öne çıkmaktadır. Mitokondriyal kalite kontrol mekanizmalarındaki bozulmalar; özellikle PINK1 ve Parkin gibi mitofaji ile ilişkili genlerdeki mutasyonlar, çevresel toksin maruziyeti ve yaşlanmaya bağlı mitokondriyal instabilite ile ilişkilidir (10,23).

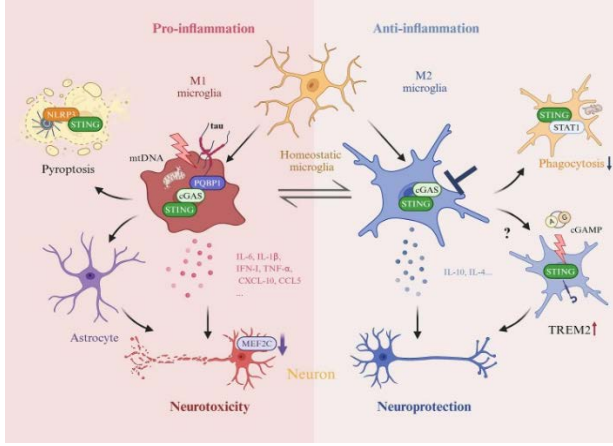
Bu süreçlerin sonucunda hasarlı mitokondrilerin hücre içinde birikmesi ve mitokondriyal zar bütünlüğünün bozulması, mitokondriyal DNA'nın (mtDNA) sitozole sızmasına neden

olmaktadır. Sitozolik mtDNA, doğuştan gelen bağışıklık sistemi tarafından “tehlike ilişkili moleküler patern” (DAMP) olarak algılanan güçlü bir endojen sinyal görevi görür ve cGAS tarafından tanınır. Bu tanıma, cGAS–STING sinyal yolunun aktivasyonunu tetikleyerek kronik inflamatuvar yanıtların gelişmesine yol açar (10). Deneysel çalışmalar, PINK1 veya Parkin fonksiyon kaybının sitozolik mtDNA düzeylerini artırdığını, cGAS–STING yolak aktivitesini güçlendirdiğini ve bunun sonucunda dopaminerjik nöron dejenerasyonunun hızlandığını göstermektedir. Bu bulgular, mitokondriyal disfonksiyon ile nöroinflamasyon arasında cGAS–STING aracılı kritik bir bağlantı bulunduğunu ortaya koymaktadır (23).

8. NÖROİNFLAMASYONUN DÜZENLENMESİNDE cGAS–STING YOLUNUN ROLÜ

Nöroinflamasyon Parkinson hastalığının ilerlemesinde merkezi bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. Mikroglia ve astrositler gibi glial hücreler, cGAS–STING aktivasyonuna yanıt olarak yüksek miktarda proinflamatuvar sitokin üretmektedir. Aktive mikroglialar tarafından salgılanan tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinler nöronal hasarı artırmakta ve kan-beyin bariyerinin bütünlüğünü bozabilmektedir. Ayrıca sürekli inflamasyon sinaptik işlevleri olumsuz etkileyerek motor ve bilişsel semptomların ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (24). Deneysel Parkinson modellerinde cGAS veya STING'in genetik olarak susturulması ya da farmakolojik olarak inhibe edilmesi sonucunda nöroinflamasyonun azaldığı, dopaminerjik nöron kaybının yavaşladığı ve motor performansın iyileştiği gösterilmiştir. Bu bulgular cGAS–STING ekseninin

nöroinflamatuvar süreçlerde merkezi bir düzenleyici olduğunu ortaya koymaktadır (10).



Şekil 3. Mikroglia hücrelerinde cGAS-STING sinyal yolağının moleküler mekanizması (27).

9. OTOFAJİ, MİTOFAJİ VE cGAS-STING ETKİLEŞİMİ

Otofaji ve mitofaji, hücrel homeostazın korunmasında görev yapan temel kalite kontrol mekanizmalarıdır. Sağlıklı koşullarda hasarlı mitokondriler mitofaji yoluyla uzaklaştırılarak mtDNA salınımı engellenmektedir (25,26). Parkinson hastalığında ise otofajik akışın bozulması sonucunda hasarlı mitokondriler birikmekte ve sürekli olarak mtDNA salmaktadır. Bu durum cGAS-STING aktivasyonunu artırarak inflamatuvar yanıtı güçlendirmektedir (26).

Diğer taraftan cGAS-STING aktivasyonu belirli koşullarda otofajiyi tetikleyebilmekte ve sitoplazmik DNA'nın temizlenmesine katkıda bulunmaktadır. Ancak kronik aktivasyon durumunda bu denge bozulmakta ve inflamasyon baskın hale gelmektedir. Böylece otofaji yetersizliği ile cGAS-STING

aktivasyonu arasında karşılıklı olarak birbirini güçlendiren bir ilişki ortaya çıkmaktadır (10).

10. cGAS–STING SİNYAL YOLUNUN NÖROPLASTİSİTE VE NÖROTRANSMİTTER SİSTEMLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Kronik cGAS–STING aktivasyonu yalnızca inflamasyonu artırmakla kalmamakta, aynı zamanda nöroplastisiteyi ve nörotransmitter sistemlerini de olumsuz yönde etkilemektedir. Sürekli inflamatuvar ortam sinaptik yeniden yapılanmayı baskılamakta, nörojenezi azaltmakta ve nöronal ağların yeniden organizasyon kapasitesini sınırlandırmaktadır. Bunun sonucunda beynin dejenerasyona karşı geliştirdiği kompensatuvar mekanizmalar yetersiz hale gelmektedir.

Ayrıca inflamatuvar sitokinler dopamin sentezi, salınımı ve geri alım süreçlerini bozarak dopaminerjik eksikliği derinleştirmektedir. Benzer şekilde glutamaterjik ve GABAerjik nörotransmisyon da etkilenmekte, bu durum hem motor hem de bilişsel belirtilerin şiddetlenmesine katkıda bulunmaktadır (10,12).

11. SONUÇ

Güncel çalışmalar, Parkinson hastalığının yalnızca protein agregasyonu ve dopaminerjik nöron kaybından ibaret olmadığını; mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, bozulmuş otofaji ve kronik nöroinflamasyonun birbirleriyle etkileşim halinde olduğu karmaşık bir hastalık ağı olduğunu göstermektedir. Bu ağın merkezinde yer alan cGAS–STING sinyal yolu, hücre hasarının inflamatuvar yanıtı dönüştürülmesinde kritik bir köprü görevi görmektedir.

Preklinik çalışmalar, cGAS–STING yolunun inhibisyonunun nöroinflamasyonu azaltabildiğini, dopaminerjik nöronları koruyabildiğini ve fonksiyonel iyileşme sağlayabildiğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte mevcut kanıtların büyük bölümü hücre kültürü ve hayvan modellerine dayanmaktadır. Dolayısıyla bu yolun Parkinson hastalığındaki gerçek klinik öneminin ve terapötik potansiyelinin belirlenebilmesi için geniş ölçekli deneysel çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Li, M., Ye, X., Huang, Z., Ye, L., & Chen, C. (2025). Global burden of Parkinson's disease from 1990 to 2021: A population-based study. *BMJ Open*, 15(4), e095610.
2. Moisan, F., Kab, S., Mohamed, F., Canonico, M., Le Guern, M., Quintin, C., ... & Elbaz, A. (2016). Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(9), 952–957.
3. Tysnes, O. B., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 124(8), 901–905.
4. Kaur, R., Mehan, S., & Singh, S. (2019). Understanding multifactorial architecture of Parkinson's disease: Pathophysiology to management. *Neurological Sciences*, 40(1), 13–23.
5. Ferreira, S. A., & Romero-Ramos, M. (2018). Microglia response during Parkinson's disease: Alpha-synuclein intervention. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, 247.
6. Voet, S., Srinivasan, S., Lamkanfi, M., & van Loo, G. (2019). Inflammasomes in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *EMBO Molecular Medicine*, 11(6), e10248.
7. Bhat, A. H., Dar, K. B., Anees, S., Zargar, M. A., Masood, A., Sofi, M. A., & Ganie, S. A. (2015). Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases: A mechanistic insight. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 74, 101–110.
8. Dvorkin, S., Cambier, S., Volkman, H. E., & Stetson, D. B. (2024). New frontiers in the cGAS-STING intracellular DNA-sensing pathway. *Immunity*, 57(4), 718–730.

9. Zhang, X., Bai, X. C., & Chen, Z. J. (2020). Structures and mechanisms in the cGAS-STING innate immunity pathway. *Immunity*, 53(1), 43–53.
10. Solomon, J., Mandal, S., & Aran, K. R. (2026). cGAS-STING activation in Parkinson's disease: From mechanisms to disease-modifying therapeutic strategies. *Gene*, 150000.
11. Hopfner, K. P., & Hornung, V. (2020). Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS–STING signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(9), 501–521.
12. Huang, Y., Liu, B., Sinha, S. C., Amin, S., & Gan, L. (2023). Mechanism and therapeutic potential of targeting cGAS-STING signaling in neurological disorders. *Molecular Neurodegeneration*, 18(1), 79.
13. Ding, R., Li, H., Liu, Y., Ou, W., Zhang, X., Chai, H., ... & Wang, Q. (2022). Activating cGAS–STING axis contributes to neuroinflammation in CVST mouse model and induces inflammasome activation and microglia pyroptosis. *Journal of Neuroinflammation*, 19(1), 137.
14. Luo, Y., Zhao, Z., & Hu, X. (2024). cGAS-STING-mediated inflammation and neurodegeneration as a strategy for the treatment of neurodegenerative diseases: Role of mtDNA-cGAS-STING in neurodegenerative diseases. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 56(1), 148–158.
15. Passarella, S. (2023). The role of the cGAS-STING pathway in mammalian brain physiology and ageing (Doctoral dissertation).
16. Liu, Y., Duan, R., Li, P., Zhang, B., & Liu, Y. (2024). 3-N-butylphthalide attenuates neuroinflammation in rotenone-induced Parkinson's disease models via the cGAS-STING

- pathway. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 38, 03946320241229041.
17. Gąsowska-Dobrowolska, M., Olech-Kochańczyk, G., Culmsee, C., & Adamczyk, A. (2024). Novel insights into Parkin-mediated mitochondrial dysfunction and mitochondrial inflammation in α -synuclein toxicity: The role of the cGAS–STING signalling pathway. *Journal of Inflammation Research*, 17, 4549–4574.
 18. Fu, R., & Shi, L. (2026). Cross-talk between neuroinflammation and α -synuclein aggregation: The central role of the cGAS-STING pathway in Parkinson's disease. *Cellular Signalling*, 112390.
 19. Standaert, D. G., & Childers, G. M. (2022). Alpha-synuclein-mediated DNA damage, STING activation, and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(17), e2204058119.
 20. Vasquez, V., Mitra, J., Hegde, P. M., Pandey, A., Sengupta, S., Mitra, S., ... & Hegde, M. L. (2017). Chromatin-bound oxidized α -synuclein causes strand breaks in neuronal genomes in in vitro models of Parkinson's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 60(Suppl. 1), S133–S150.
 21. Zhang, G., Wei, H., Zhao, A., Yan, X., Zhang, X., Gan, J., ... & Jiang, X. (2025). Mitochondrial DNA leakage: Underlying mechanisms and therapeutic implications in neurological disorders. *Journal of Neuroinflammation*, 22(1), 34.
 22. Hinkle, J. T., Patel, J., Panicker, N., Karuppagounder, S. S., Biswas, D., Belington, B., ... & Dawson, T. M. (2022). STING mediates neurodegeneration and neuroinflammation in nigrostriatal α -synucleinopathy.

- Proceedings of the National Academy of Sciences, 119(15), e2118819119.
23. Quinn, P. M., Moreira, P. I., Ambrósio, A. F., & Alves, C. H. (2020). PINK1/PARKIN signalling in neurodegeneration and neuroinflammation. *Acta Neuropathologica Communications*, 8(1), 189.
 24. Paul, B. D., Snyder, S. H., & Bohr, V. A. (2021). Signaling by cGAS–STING in neurodegeneration, neuroinflammation, and aging. *Trends in Neurosciences*, 44(2), 83–96.
 25. Deretic, V. (2021). Autophagy in inflammation, infection, and immunometabolism. *Immunity*, 54(3), 437–453.
 26. Jiménez-Loygorri, J. I., Villarejo-Zori, B., Viedma-Poyatos, Á., Zapata-Muñoz, J., Benítez-Fernández, R., Frutos-Lisón, M. D., ... & Boya, P. (2024). Mitophagy curtails cytosolic mtDNA-dependent activation of cGAS/STING inflammation during aging. *Nature Communications*, 15(1), 830.
 27. Zhang, Y., Zou, M., Wu, H., Zhu, J., & Jin, T. (2024). The cGAS-STING pathway drives neuroinflammation and neurodegeneration via cellular and molecular mechanisms in neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Disease*, 202, 106710.
 28. Wang, W., Wang, L., Zhong, X., Li, D., Zhang, L., & Hu, J. (2025). cGAS–STING Signaling in Central Nervous System Diseases: Neuroinflammatory Mechanisms and Immune Regulation. *Cell Biochemistry and Function*, 43(12), e70146.

KÖPEK GENÇLİK HASTALIĞI

Betül ORHAN¹

Kübra Asena KAPAKİN TERİM²

Esra MANAVOĞLU KİRMAN³

1. GİRİŞ

Canine Distemper Virus (CDV) enfeksiyonu, köpeklerde “gençlik hastalığı” olarak bilinen, yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden önemli bir viral hastalıktır. Hastalığın etkeni, Paramyxoviridae ailesinin Morbillivirus cinsinde yer alan tek iplikli RNA genomuna sahip Canine Distemper Virus’tur. CDV; başta solunum, sindirim ve merkezi sinir sistemi olmak üzere birçok organ ve dokuyu etkileyerek multisistemik enfeksiyonlara yol açmaktadır. Başta canidler ve mustelidler olmak üzere evcil ve yabani etoburlarda görülen hastalık, aşılama uygulamalarına rağmen özellikle bağışıklık düzeyi düşük popülasyonlarda önemini korumaktadır. Bu nedenle hastalığın epidemiyolojisi, klinik bulguları, tanısı ve korunma yöntemlerinin bilinmesi hayvan sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır.

2. TARİHÇE

Canine distemper ilk kez 1761 yılında İspanya’da tanımlanmış ve kısa sürede Avrupa’ya yayılmıştır (Appel ve

¹ Arş. Gör. Siirt, Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji AD, ORCID: 0009-0005-6921-1732.

² Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji AD, ORCID: 0000-0002-1740-8657.

³ Dr., Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji AD, ORCID: 0000-0003-3877-7686.

Gillespie, 1972). Hastalığın zoonotik olmadığı Edward Jenner tarafından bildirilmiş, etkenin viral karakteri ise Henri Carré tarafından 1905 yılında ortaya konulmuştur. Bu nedenle hastalık bir dönem “Carré hastalığı” olarak adlandırılmıştır. Daha sonraki çalışmalar, özellikle Dunkin ve Laidlaw’ın deneysel araştırmaları, hastalığın patogenezinin anlaşılmasına önemli katkı sağlamıştır (Appel ve Gillespie, 1972; Headley ve ark., 2012; Ogbu ve ark., 2023). Günümüzde canine distemper, aşılama uygulamalarına rağmen evcil köpekler ve yaban hayatı için önemini koruyan enfeksiyon hastalıklarından biri olarak kabul edilmektedir (Solikhah ve ark., 2026).

3. ETİYOLOJİ

Canine distemper virüsü (CDV), Paramyxoviridae ailesinin Morbillivirus cinsinde yer alan, tek iplikli negatif polariteli ve zarflı RNA virüsüdür. CDV genomu yaklaşık 15.690 nükleotidden oluşmakta olup altı yapısal ve iki yapısal olmayan proteini kodlamaktadır (Martella ve ark., 2008). Hemaglutinin (H) proteini virüsün konak hücreye bağlanmasında, füzyon (F) proteini ise hücreye girişinde ve yayılımında önemli rol oynamaktadır (Mochizuki ve ark., 1999; Lamb ve ark., 2006). Enfekte hücrelerde sitoplazmik ve nükleer eozinofilik inklüzyon cisimcikleri ile sinsityal dev hücre oluşumu gözlenebilmektedir (Martella ve ark., 2008).

4. EPİDEMİYOLOJİ

Canine Distemper Virus (CDV), başta Canidae familyası olmak üzere çeşitli yaban hayvanı türlerinde de enfeksiyon oluşturabilmektedir (Curlee, 1999). Virüs, Amerika 1, Amerika 2, Asya 1, Asya 2, Avrupa ve Arktik olmak üzere altı farklı genotipe ayrılmakta olup, genotipler arasında patojenite farklılıkları

görülebilmektedir (Martella ve ark., 2008; Mousafarkhani ve ark., 2023). CDV çevresel koşullara duyarlı bir virüs olup, enfekte hayvanlardan doğrudan temas, aerosol ve konjunktival yollarla bulaşmaktadır. Hastalık özellikle soğuk dönemlerde ve maternal bağışıklığın azalmaya başladığı 3–6 aylık yavru köpeklerde daha sık görülmektedir (Martella ve ark., 2008; Saunders, 2013). Canine distemper prevalansı ülkeler arasında değişkenlik göstermekte olup Nijerya’da %7,50, Brezilya’da %27,30, Irak’ta %8,86 ve Hindistan’ın Mizoram bölgesinde %9,5 olarak bildirilmiştir (Dezengrini ve ark., 2007; Temilade ve ark., 2015; Mohammad ve ark., 2022; Ralte ve ark., 2025). Türkiye’de ise prevalansın %9,30 (Gencay ve ark., 2004) ile %15,1 (Ulaş ve ark., 2025) arasında değiştiği rapor edilmiştir. Bu farklılıkların iklimsel ve çevresel faktörlerden etkilenebileceği bildirilmektedir (Mousafarkhani ve ark., 2023; Solikhah ve ark., 2026).

5. PATOGENEZ

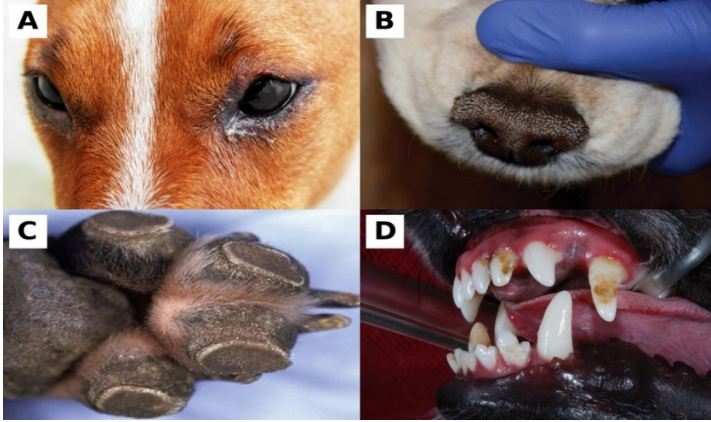
Köpek gençlik hastalığı, viral kökenli ve yüksek derecede bulaşıcı bir enfeksiyon olup, virüsle kontamine solunum sekresyonları, kusmuk, dışkı ve idrar gibi materyaller ile çevresel fomitlere temas sonucu oronazal yolla bulaşmaktadır (Sellon ve Vahlenkamp, 2017). Canine Distemper Virus vücuda girdikten sonra ilk olarak üst solunum yollarına yerleşmekte ve bölgesel lenf düğümlerine ulaşarak burada primer çoğalmasını gerçekleştirmektedir (Çalışkan, 2007). Enfeksiyonun erken döneminde, özellikle ilk 24 saat içerisinde viral replikasyon başlıca makrofajlar ile dolaşımdaki B ve T lenfositlerde meydana gelmektedir. Ardından virüs, lenfatik sistem aracılığıyla bronşiyal lenf düğümleri ve tonsillere yayılmaktadır (Vandavelde ve Zurbriggen, 2005). Daha sonraki aşamada etken mediastinal, trakeobronşial, farengeal ve tonsiller lenf düğümlerini enfekte ettikten sonra kan ve lenf dolaşımı yoluyla tüm lenforetiküler

sisteme yayılmakta ve yaklaşık bir hafta içerisinde lenfoid dokulara yerleşmektedir (Sawatsky ve ark., 2018). Bu süreç sonucunda T ve B lenfositlerin enfekte olmasıyla birlikte hastalık süresince devam eden belirgin bir immüsupresyon gelişmektedir (Carvalho ve ark., 2012). Gelişen bu immün baskılanma sekonder ve ko-enfeksiyonlara zemin hazırlamakta; solunum sisteminde *Bordetella*, *Adenovirus* ve *Pneumocystis*, sinir sisteminde *Toxoplasma gondii* ve *Sarcocystis*, gastrointestinal sistemde ise *Cryptosporidium* ve *Escherichia coli* gibi etkenlere bağlı enfeksiyonlar görülebilmektedir (Maxie ve Jubb, 2007). Aynı zamanda bu immüsupresif durum ikinci vireminin gelişimini kolaylaştırmakta ve virüsün akciğer, deri, üriner sistem, merkezi sinir sistemi ile gastrointestinal mukozanın lamina propria tabakasındaki makrofajlara ve mukoza ile ilişkili lenfoid dokulara (MALT) yayılmasına olanak sağlamaktadır (Leisewitz ve ark., 2001). Viremi evresini takiben, enfeksiyondan yaklaşık 8–10 gün sonra CDV, hematojen yol ya da beyin omurilik sıvısı (BOS) aracılığıyla çeşitli epitel dokulara ve merkezi sinir sistemine (MSS) ulaşmaktadır (Vandeveld ve Zurbriggen, 2005). Virüsün kan-beyin bariyerini aşmasında, enfekte hücreler ve lökosit adezyonu sırasında endotel hücreleri ile etkileşime girerek damar endoteline yerleşmesi ve burada çoğalması önemli rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra, etkenin kan yoluyla beyne ulaştıktan sonra koroid pleksus epitel hücrelerinde çoğalması ve ardından BOS'a geçmesi de MSS yayılımında rol oynayan diğer bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir (Zhao ve Ren (2022.; Carvalho ve ark., 2012). MSS'ye ulaştıktan sonra virüs, nöronlar ve glial hücrelerde çoğalarak demiyelinizasyona neden olmakta ve gri ile beyaz maddede lezyonların gelişimine yol açmaktadır. Nitekim demiyelinizasyon, birçok olguda hastalığın en belirgin patolojik bulgusu olarak kabul edilmektedir (Solikhah, ve ark 2026).

6. MAKROSKOBİK BULGULAR

Canine distemper enfeksiyonunda makroskopik bulgular, virusun tropizm gösterdiği organ sistemlerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Lezyonlar en belirgin olarak solunum sistemi, lenfoid organlar, deri ve merkezi sinir sisteminde gözlenmektedir. Gözlerde başlangıçta seröz veya serömuköz akıntıya bağlı olarak göz kapaklarında yapışma dikkati çekmektedir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ise keratokonjunktivitis gelişebilmekte ve oküler lezyonlar daha belirgin hale gelebilmektedir (de Almeida ve ark., 2009). Canine distemper başlıca solunum sistemini etkileyen ve sıklıkla pnömoni ile seyreden önemli bir enfeksiyondur. Enfekte köpeklerde toraks açıldığında akciğerlerin kollabe olmadığı ve buna bağlı olarak kostalara ait izlerin akciğer yüzeyinde belirgin şekilde görülebildiği bildirilmektedir (Zachary, 2017). Akciğerler genellikle hacim artışı göstermekte, koyu kırmızı renkte ve ödemli bir görünüm sergilemektedir. CDV enfeksiyonlarında immün sistemin baskılanmasına bağlı olarak sekonder bakteriyel enfeksiyonlar gelişebilmekte, bu nedenle başlangıçta viral replikasyona bağlı olarak şekillenen interstisyel pnömoni tablosu ilerleyen dönemlerde bronkopnömoniyeye dönüşebilmektedir (MacLachlan ve Dubovi, 2010; Zachary, 2017). CDV'nin lenfosit ve makrofajlara tropizm göstermesi nedeniyle lenfoid dokularda belirgin değişiklikler şekillenmektedir. Makroskopik olarak en dikkat çekici bulgulardan biri timus atrofisi olup, bu bulgu hastalığın karakteristik özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir (Wünschmann ve ark., 2000; Pardo ve ark., 2005). Ayrıca lenf düğümlerinde büyüme, ödem ve hiperemi görülebilmekte, bazı olgularda dalakta belirgin büyüme dikkati çekebilmektedir (Lan ve ark., 2009). Canine distemper enfeksiyonunda sindirim sistemine ait makroskopik bulgular genellikle spesifik değildir. Mide ve bağırsaklarda çoğunlukla kataral gastroenteritis tablosu gözlenmektedir (Techangamsuwan

ve ark., 2015). Ayrıca enfeksiyonu dış gelişim döneminde geçiren yavru köpeklerde kalıcı dişlerde mine hipoplazisi ve mine defektleri şekillenebilmektedir (Zachary, 2017). Deri lezyonları canine distemperin önemli bulguları arasında yer almakta olup, hastalıklı hayvanlarda vezikülopüstüler dermatitis ile karakterize değişiklikler gelişebilmektedir (Maeda ve ark., 1994; Gröne ve ark., 2004). Makroskobik incelemede özellikle seröz veya serömuköz burun akıntısının eşlik ettiği, burun planumu ve ayak yastıklarında belirginleşen hiperkeratozis dikkati çekmektedir (Areco ve ark., 2022). İleri olgularda ayak yastıklarında belirgin kalınlaşma, kuruma, çatlaklar ve kabuklanmalar oluşabilmekte olup bu tablo klinik olarak “hard pad disease” olarak tanımlanmaktadır (Koutinas ve ark., 2004). Merkezi sinir sisteminde makroskobik bulgular çoğu olguda belirgin değildir. Bununla birlikte bazı vakalarda meningeal damarların belirginleşmesi, hafif meningeal hiperemi ve beyin dokusunda ödem görülebilmektedir. Nörolojik belirtilerin şiddetli olduğu kronik olgularda ise serebral atrofi ve ventriküler genişleme gibi değişiklikler gözlenebilmektedir (Zachary, 2017).

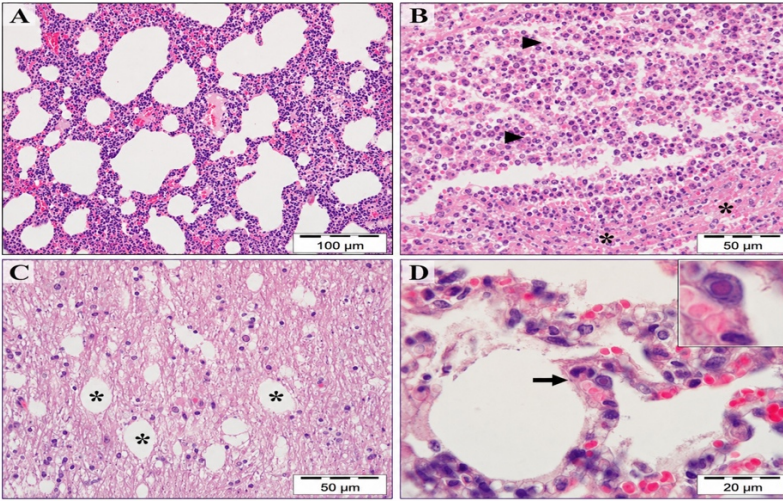


Şekil 1. Canine distemper enfeksiyonunda gözlenen makroskobik lezyonlar. (A) Konjunktivitis ve oküler akıntı. (B) Burun planumunda hiperkeratozis. (C) Ayak yastıklarında hiperkeratozis (hard pad disease). (D) Mine hipoplazisi.

7. MİKROSKOBİK BULGULAR

CDV enfeksiyonunda mikroskopik bulgular virusun pantropik karakteri nedeniyle solunum sistemi, lenfoid dokular, gastrointestinal sistem, deri, üriner sistem, konjunktiva ve merkezi sinir sisteminde izlenebilmektedir. Akciğer dokusunda en sık gözlenen bulgulardan biri interstisyel pnömonidir. Alveolar septumlarda mononükleer hücre infiltrasyonuna bağlı belirgin kalınlaşma, alveoler boşluklarda ödem ve yer yer makrofaj birikimi dikkati çekmektedir. Tip II pnömosit hiperplazisi ile bronş, bronşiol ve alveol epitel hücrelerinde dejeneratif değişiklikler görülebilmektedir. Ayrıca bronşiyol epitel hücreleri ve Tip II pnömositlerde intranükleer veya intrasitoplazmik eozinofilik inklüzyon cisimcikleri saptanabilmektedir. CDV enfeksiyonunda primer viral lezyonlar bronkointerstisyel/interstisyel pnömoni karakterinde şekillenirken, immünosupresyon ve sekonder bakteriyel enfeksiyonların eklenmesiyle bronkopnömoni tablosu da gelişebilmektedir (Headley ve Sukura, 2009). Lenfoid dokularda belirgin lenfoid deplezyon CDV enfeksiyonunun karakteristik bulgularından biridir. Dalak, lenf düğümleri, tonsiller ve timusta lenfosit sayısında azalma, germinal merkezlerde silinme ve lenfosit apoptozu izlenebilmektedir. Timusta kortikal atrofi, timosit kaybı ve kortikomedüller ayrımın belirginliğinde azalma görülebilmektedir. Lenfoid dokularda makrofajlar, lenfositler ve retiküler hücrelerde viral antijen varlığı ya da inklüzyon cisimcikleri saptanabilmektedir (Wunschmann ve ark., 2000; Kumagai ve ark., 2004). Gastrointestinal sistemde villöz atrofi, kript epitellerinde dejenerasyon ve nekroz ile lamina propria mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenebilmektedir. Özellikle bağırsak epitel hücrelerinde intranükleer veya intrasitoplazmik eozinofilik inklüzyon cisimcikleri bulunabilmektedir. Peyer plakları ve diğer bağırsak ilişkili lenfoid dokularda lenfoid deplezyon gelişmesi de immünosupresyonun gastrointestinal

yansımalarından biri olarak değerlendirilmektedir. Deri lezyonlarında özellikle burun planumu ve ayak yastıklarında hiperkeratozis ön plandadır. Histopatolojik olarak ortokeratotik veya parakeratotik hiperkeratozis, epidermal hiperplazi, akantozis ve keratinositlerde hidropik dejenerasyon görülebilmektedir. Epitel hücreleri ve keratinositlerde değişken büyüklükte intranükleer veya intrasitoplazmik eozinofilik inklüzyon cisimciklerinin varlığı tanısal açıdan önem taşımaktadır (Areco ve ark., 2022; Headley ve ark., 2018).



Şekil 2. Canine distemper enfeksiyonunda gözlenen karakteristik histopatolojik bulgular (H&E). (A) İnterstisyel pnömoni. (B) Alveolar yangısal hücre infiltrasyonu. (C) Demiyelinizasyon ve vakuolizasyon. (D) İnteranükleer eozinofilik inklüzyon cisimciği

Üriner sistemde böbrek tubulusları, pelvis renalis, ureterler ve idrar kesesi epitel hücrelerinde hidropik dejenerasyon ve nekroz görülebilmektedir. Bazı olgularda hafif multifokal irinsiz interstisyel nefritis de tabloya eşlik edebilir. Ayrıca pelvis renalis, ureter ve idrar kesesi epitel hücrelerinde intranükleer veya intrasitoplazmik eozinofilik inklüzyon cisimcikleri saptanabilmektedir (MacLachlan ve Dubovi, 2010; Silva ve ark., 2022). Konjunktival epitelde hidropik dejenerasyon, dejeneratif

değişiklikler, keratinizasyon odakları ve epitel hücrelerinde intranükleer veya intrasitoplazmik eozinofilik inklüzyon cisimcikleri görülebilmektedir (de Almeida ve ark., 2009). CDV enfeksiyonunda en önemli mikroskopik lezyonlar merkezi sinir sisteminde şekillenmektedir. MSS lezyonları nonpurulent ensefalomyelit ve demiyelinizasyon ile karakterizedir. Akut dönemde hafif demiyelinizasyon, vakuolizasyon ve sınırlı mononükleer hücre infiltrasyonu görülürken, subakut ve kronik olgularda demiyelinizasyon ilerlemekte, perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonları, gliosis ve aksonal kayıp belirginleşmektedir (Beineke ve ark., 2009; Lempp ve ark., 2014). Demiyelinize alanlarda lipid yüklü makrofajlar (gitter hücreleri), aktive mikroglia ve reaktif astrositler sıklıkla izlenmekte; ileri olgularda gemistositik astrositler, mikroglial nodüller, satellitozis, nöronal dejenerasyon, nekroz ve nöronofaji görülebilmektedir. Nöronlarda intranükleer ve intrasitoplazmik, glial hücrelerde ise çoğunlukla intranükleer eozinofilik inklüzyon cisimcikleri saptanabilmektedir (Beineke ve ark., 2009; Klemens ve ark., 2019).

8. TANI VE LABORATUVAR YÖNTEMLERİ

Canine distemper tanısında klinik bulgular yol gösterici olmakla birlikte kesin tanı laboratuvar yöntemleri ile konulmaktadır. Özellikle genç ve aşısız köpeklerde solunum, sindirim ve nörolojik sistem bulgularının birlikte görülmesi hastalık açısından şüphe uyandırmaktadır (Rivera-Martínez ve ark., 2024). Tanıda kullanılacak örnekler enfeksiyonun evresine göre değişmekte olup; erken dönemde kan, ilerleyen dönemlerde konjunktival ve nazal sürüntüler, nörolojik olgularda ise beyin omurilik sıvısı tercih edilmektedir (Rivera-Martínez ve ark., 2024). Günümüzde RT-PCR ve qRT-PCR yöntemleri yüksek duyarlılıkları nedeniyle canine distemper tanısında yaygın olarak

kullanılmaktadır. Ayrıca multipleks PCR ve genom dizileme yöntemleri epidemiyolojik çalışmalarda önemli bilgiler sağlamaktadır (Franzo ve ark., 2024; Liu ve ark., 2025). Hızlı antijen testleri ve ELISA pratik tanı yöntemleri olmakla birlikte, özellikle kronik ve nörolojik olgularda moleküler yöntemlere göre daha düşük duyarlılığa sahiptir. Nörolojik vakalarda beyin omurilik sıvısında mononükleer pleositozis ve protein artışı görülebilmekte, BOS örneklerinde PCR uygulamaları tanının doğrulanmasına katkı sağlamaktadır (Greene, 2022; Freire ve ark., 2025).

9. TEDAVİ

Günümüzde CDV enfeksiyonuna karşı etkinliği kanıtlanmış spesifik bir antiviral tedavi bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavi, destekleyici bakımın sağlanması, sekonder enfeksiyonların kontrol altına alınması ve komplikasyonların önlenmesine dayanmaktadır (Rivera-Martínez ve ark., 2024; Zurbuchen, 2025). CDV'ye bağlı gelişen immüno-supresyon nedeniyle sekonder bakteriyel enfeksiyonlar sık görüldüğünden uygun antibakteriyel tedaviler uygulanabilmektedir. Kusma ve diyare bulunan olgularda sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması, antiemetik uygulamaları ve yeterli beslenme desteği tedavinin temel unsurları arasında yer almaktadır. Solunum sistemi tutulumu bulunan vakalarda ise oksijen desteği ve diğer destekleyici uygulamalardan yararlanılabilmektedir (Rivera-Martínez ve ark., 2024). Nörolojik belirtilerin geliştiği olgularda prognoz genellikle daha kötü olup, nöbetlerin kontrolü amacıyla antikonvülzan ilaçlar kullanılabilmektedir. Ancak ilerleyici nörolojik hasarın bulunduğu vakalarda tedavi başarısı sınırlı kalabilmektedir (Rivera-Martínez ve ark., 2024). Son yıllarda nanopartikül temelli uygulamalar, immünoterapiler ve çeşitli antiviral ajanlar üzerine çalışmalar yürütülmekte olup, bu

yaklaşımlar umut verici sonuçlar ortaya koysa da büyük ölçüde deneysel aşamadır ve rutin klinik kullanımları için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır (Zurbuchen, 2025).

10. AŞILAMA

Aşılama, canine distemper enfeksiyonunun kontrolünde en etkili korunma yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Düzenli aşılama programlarının hastalığa bağlı morbidite ve mortaliteyi azalttığı, ayrıca virüsün popülasyon içerisindeki yayılımını sınırlandırdığı bildirilmektedir (Huo ve ark., 2025). Günümüzde canlı attenüe, rekombinant ve DNA temelli aşılar kullanılmaktadır (Jiang ve ark., 2019). Canlı attenüe aşılar güçlü humoral ve hücrel bağışıklık oluştururken, rekombinant aşılar güvenlik avantajları ve maternal antikör varlığında da etkili olmaları nedeniyle tercih edilmektedir. DNA aşıları ise uzun süreli bağışıklık oluşturma potansiyeline sahip deneysel yaklaşımlar arasında yer almaktadır (Du ve ark., 2022; Fomsgaard ve Liu, 2021; Huo ve ark., 2025). Aşılama programı genellikle 6–8 haftalık yaşta başlamakta ve belirli aralıklarla rapel dozlarla sürdürülmektedir (Hill, 2006). Ayrıca sokak hayvanı popülasyonunun kontrolü, hayvan sahiplerinin bilinçlendirilmesi ve etkin aşılama stratejilerinin uygulanması hastalığın yayılımının önlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Wilkes, 2022).

11. SONUÇ

CDV, yüksek bulaşıcılığı, geniş konak spektrumu ve çoklu organ sistemlerini etkileyebilmesi nedeniyle köpeklerde görülen en önemli viral enfeksiyonlardan biridir. Hastalığın klinik seyri; virüsün suşu, konağın yaşı ve bağışıklık durumu ile sekonder enfeksiyonların varlığına bağlı olarak değişkenlik

göstermektedir. Solunum, sindirim, deri ve merkezi sinir sisteminde oluşturduğu lezyonlar nedeniyle önemli morbidite ve mortalite kayıplarına yol açabilmektedir. Canine distemper tanısında klinik bulgular yol gösterici olmakla birlikte, kesin tanı için moleküler, serolojik ve histopatolojik yöntemlerin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Günümüzde spesifik antiviral tedavi bulunmadığından, hastalığın kontrolünde erken tanı, destekleyici tedavi uygulamaları ve sekonder enfeksiyonların etkin şekilde yönetilmesi büyük önem taşımaktadır. Aşılama programlarının yaygınlaştırılması, sokak hayvanı popülasyonunun kontrolü ve sürü bağışıklığının korunması, canine distemperin görülme sıklığının azaltılmasında temel yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Buna rağmen virüsün farklı genotiplerinin dolaşımını sürdürmesi ve yaban hayatındaki rezervuar varlığı nedeniyle hastalık güncelliğini korumaktadır. Bu nedenle canine distemperin epidemiyolojisi, patogenezi, tanısı ve kontrolüne yönelik çalışmaların sürdürülmesi hem evcil köpeklerin hem de yaban hayatının korunması açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Aldujaily, A. H., Salman, D. B., Hassoon, K. F., & Bustani, G. S. (2025). Copper nanoparticles as a novel therapeutic approach for canine distemper virus: Clinical, hematological, and biochemical evidence from naturally infected dogs. *Veterinary World*, 18(10), 2945..
- Appel, M. J. G., Reggiardo, C., Summers, B. A., Pearce-Kelling, S., Mare, C. J., Noon, T. H., ... & Örvell, C. (1991). Canine distemper virus infection and encephalitis in javelinas (collared peccaries). *Archives of Virology*, 119(1), 147-152.
- Appel, M. J., & Gillespie, J. H. (1972). Canine distemper virus. In *Canine Distemper Virus: Marburg Virus* (pp. 1-96). Vienna: Springer Vienna
- Areco, W. V., Aguiar, A., Barraza, V., Figuera, R. A., Kommers, G., Flores, M. M., & Flores, E. F. (2022). Macroscopic distribution, histopathology and viral antigen expression in dogs with canine distemper virus-induced hyperkeratosis in nasodigital and other regions. *Journal of comparative pathology*, 193, 9-19.
- Barrett, T. (1999). Morbillivirus infections, with special emphasis on morbilliviruses of carnivores. *Veterinary microbiology*, 69(1-2), 3-13.
- Beineke, A., Puff, C., Seehusen, F., & Baumgärtner, W. (2009). Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. *Veterinary immunology and immunopathology*, 127(1-2), 1-18.
- Carvalho, O. V., Botelho, C. V., Ferreira, C. G. T., Scherer, P. O., Soares-Martins, J. A. P., Almeida, M. R., & Silva Júnior, A. (2012). Immunopathogenic and neurological

- mechanisms of canine distemper virus. *Advances in virology*, 2012(1), 163860.
- Curlee Jr, J. F. (1999). Cross-species vaccination in wild and exotic animals. *Advances in veterinary medicine*, 41, 551-556.
- Çalışkan, E. (2007). Köpek Gençlik Hastalığı Virus İzolasyonu, H Proteinini kodlayan gen bölgesinin karakterizasyonu ve seroepidemiolojisi.
- da Costa, V. G., Saivish, M. V., de Oliveira, P. G., Silva-Júnior, A., Moreli, M. L., & Krüger, R. H. (2021). First complete genome sequence and molecular characterization of Canine morbillivirus isolated in Central Brazil. *Scientific Reports*, 11(1), 13039.
- Day, M. J., Carey, S., Clercx, C., Kohn, B., Marsillo, F., Thiry, E., ... & Walker, D. J. (2020). Aetiology of canine infectious respiratory disease complex and prevalence of its pathogens in Europe. *Journal of comparative pathology*, 176, 86-108.
- De Almeida, D. E., Roveratti, C., Brito, F. L., Godoy, G. S., Duque, J. C., Bechara, G. H., & Laus, J. L. (2009). Conjunctival effects of canine distemper virus-induced keratoconjunctivitis sicca. *Veterinary ophthalmology*, 12(4), 211-215.
- Du, X., Goffin, E., Gillard, L., Machiels, B., & Gillet, L. (2022). A single oral immunization with replication-competent adenovirus-vectored vaccine induces a neutralizing antibody response in mice against canine distemper virus. *Viruses*, 14(9), 1847.
- Fomsgaard, A., & Liu, M. A. (2021). The key role of nucleic acid vaccines for one health. *Viruses*, 13(2), 258.

- Franzo, G., De Villiers, L., Coetzee, L. M., De Villiers, M., Nyathi, F. N., Garbade, M., ... & Molini, U. (2024). Unveiling the molecular epidemiology of canine distemper virus in Namibia: An expected pathogen showing an unexpected origin. *Heliyon*, 10(15).
- Freire, H. L., Iara, Í. H., Ribeiro, L. S., Gonçalves, P. A., Matta, D. H., & Torres, B. B. (2025). Neurological Manifestation of Canine Distemper Virus: Increased Risk in Young Shih Tzu and Lhasa Apso with Seasonal Prevalence in Autumn. *Viruses*, 17(6), 820.
- Greene, C. E. (2022). Canine distemper. In C. E. Greene (Ed.), *Infectious diseases of the dog and cat* (5th ed., pp. xx–xx). St. Louis, MO: Elsevier.
- Gröne, A., Doherr, M. G., & Zurbriggen, A. (2004). Canine distemper virus infection of canine footpad epidermis. *Veterinary dermatology*, 15(3), 159-167.
- Harder, T. C., Kenter, M., Vos, H., Siebelink, K., Huisman, W., Van Amerongen, G., ... & Osterhaus, A. D. M. E. (1996). Canine distemper virus from diseased large felids: biological properties and phylogenetic relationships. *Journal of General Virology*, 77(3), 397-405.
- Headley, S. A., & Sukura, A. (2009). Naturally occurring systemic canine distemper virus infection in a pup. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 2(2), 95-101.
- Headley, S. A., Oliveira, T. E., Pereira, A. H., Moreira, J. R., Michelazzo, M. M., Pires, B. G., ... & Alfieri, A. A. (2018). Canine morbillivirus (canine distemper virus) with concomitant canine adenovirus, canine parvovirus-2, and *Neospora caninum* in puppies: a retrospective

- immunohistochemical study. *Scientific Reports*, 8(1), 13477.
- Higgins, R. J., Krakowka, S., Metzler, A. E., & Koestner, A. (1981). Canine distemper virus-associated cardiac necrosis in the dog. *Veterinary Pathology*, 18(4), 472-486.
- Hill, R. J. (2006). Duration of immunity (DOI) and booster vaccination—Dealing with the issue at practice level in the UK. *Veterinary microbiology*, 117(1), 93-97.
- Huo, H., Wang, H., Liang, S., Wang, Z., Wang, J., Wang, Q., ... & Bu, Z. (2025). Safety and Immunogenicity of a Canine Distemper DNA Vaccine Formulated with Lipid Nanoparticles in Dogs, Foxes, and Raccoon Dogs. *Vaccines*, 13(6), 614.
- Iribarnegaray, V., Godiño, G., Larrañaga, C., Yamasaki, K., Verdes, J. M., & Puentes, R. (2024). Droplet digital PCR enhances sensitivity of canine distemper virus detection. *Viruses*, 16(11), 1720.
- James, F. Z., & Zachary, J. F. (2017). Pathologic Basis of Veterinary disease 6th edition. *St. Louis, Missouri*, 617-681.
- Jenner, E. (1809). Observations on the Distemper in Dogs. *Medico-chirurgical transactions*, 1, 265.
- Jiang, Y., Jia, S., Zheng, D., Li, F., Wang, S., Wang, L., ... & Li, Y. (2019). Protective immunity against canine distemper virus in dogs induced by intranasal immunization with a recombinant probiotic expressing the viral H protein. *Vaccines*, 7(4), 213.
- Kaiser, F. K., van Dyck, L., Jo, W. K., Schreiner, T., Pfankuche, V. M., Wohlsein, P., ... & Ludlow, M. (2021). Detection of systemic canine kobuvirus infection in peripheral tissues

and the central nervous system of a fox infected with canine distemper virus. *Microorganisms*, 9(12), 2521.

- Kim, D. Y., Zinn, M. M., Odemuyiwa, S. O., Mitchell Jr, W. J., & Johnson, G. C. (2021). Myocarditis caused by naturally acquired canine distemper virus infection in 4 dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 33(1), 167-169.
- Klemens, J., Ciurkiewicz, M., Chludzinski, E., Iseringhausen, M., Klotz, D., Pfankuche, V. M., ... & Beineke, A. (2019). Neurotoxic potential of reactive astrocytes in canine distemper demyelinating leukoencephalitis. *Scientific reports*, 9(1), 11689.
- Koutinas, A. F., Baumgärtner, W., Tontis, D., Polizopoulou, Z., Saridomichelakis, M. N., & Lekkas, S. (2004). Histopathology and immunohistochemistry of canine distemper virus-induced footpad hyperkeratosis (hard pad disease) in dogs with natural canine distemper. *Veterinary pathology*, 41(1), 2-9.
- Krakowka, S., & Koestner, A. (1976). Age-related susceptibility to infection with canine distemper virus in gnotobiotic dogs. *Journal of Infectious Diseases*, 134(6), 629-632.
- Kumagai, K., Yamaguchi, R., Uchida, K., & Tateyama, S. (2004). Lymphoid apoptosis in acute canine distemper. *Journal of Veterinary Medical Science*, 66(2), 175-181.
- Lamb, R. A., Paterson, R. G., & Jardetzky, T. S. (2006). Paramyxovirus membrane fusion: lessons from the F and HN atomic structures. *Virology*, 344(1), 30-37.
- Lan, N. T., Yamaguchi, R., Inomata, A., Furuya, Y., Uchida, K., Sugano, S., & Tateyama, S. (2006). Comparative analyses of canine distemper viral isolates from clinical cases of

canine distemper in vaccinated dogs. *Veterinary microbiology*, 115(1-3), 32-42.

- Lan, N. T., Yamaguchi, R., Kien, T. T., Hirai, T., Hidaka, Y., & Nam, N. H. (2009). First isolation and characterization of canine distemper virus in Vietnam with the immunohistochemical examination of the dog. *Journal of veterinary medical science*, 71(2), 155-162.
- Lazarus, B. A., Sadali, M. F. M., Kamal, F. M., Hua, K. K., Wahab, R. A., Kaderi, M. A., ... & Ahmad, H. (2025). Preliminary study of canine distemper virus transmission from small mammals to Malayan tiger at Kampung Besul Lama, Terengganu, Malaysia. *Veterinary World*, 18(4), 791.
- Leisewitz, A. L., Carter, A., Van Vuuren, M., & Van Blerk, L. (2001). Canine distemper infections, with special reference to South Africa, with a review of the literature. *Journal of the South African Veterinary Association*, 72(3), 127-136.
- Lempp, C., Spitzbarth, I., Puff, C., Cana, A., Kegler, K., Techangamsuwan, S., ... & Seehusen, F. (2014). New aspects of the pathogenesis of canine distemper leukoencephalitis. *Viruses*, 6(7), 2571-2601.
- Liu, X., Ozkan, I. E., Naeem, R., Umar, S., Kayar, A., Tali, H. E., ... & Yilmaz, H. (2025). Molecular epidemiology and emerging genotypes of canine distemper virus in Istanbul, Türkiye. *BMC Veterinary Research*, 21(1), 522
- Maclachlan, N. J., & Dubovi, E. J. (Eds.). (2010). *Fenner's veterinary virology*. Academic press.
- Maeda, H., Ozaki, K., Takagi, Y., Sawashima, K., & Narama, I. (1994). Distemper skin lesions in a dog. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 41(1-10), 247-250.

- Mamaev, L. V., Visser, I. K. G., Belikov, S. I., Denikina, N. N., Harder, T., Goatley, L., ... & Barrett, T. (1996). Canine distemper virus in Lake Baikal seals (*Phoca sibirica*). *Veterinary Record*, 138(18), 437-439.
- Martella, V., Elia, G., & Buonavoglia, C. (2008). Canine distemper virus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38(4), 787-797,
- Mochizuki, M., Hashimoto, M., Hagiwara, S., Yoshida, Y., & Ishiguro, S. (1999). Genotypes of canine distemper virus determined by analysis of the hemagglutinin genes of recent isolates from dogs in Japan. *Journal of clinical microbiology*, 37(9), 2936-2942.
- Mousafarkhani, F., Sarchahi, A. A., Mohebalian, H., Khoshnegah, J., & Arbabi, M. (2023, March). Prevalence of canine distemper in dogs referred to Veterinary Hospital of Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran. In *Veterinary Research Forum* (Vol. 14, No. 3, p. 153).
- Murphy, F. A., Gibbs, E. P. J., Horzinek, M. C., & Studdert, M. J. (1999). *Veterinary virology*. Elsevier.
- Nägler, I. M., Fayyad, A., Puff, C., Baumgärtner, W., & Wohlsein, P. (2025). Retrospective Analysis of Central Nervous System Diseases in Dogs, with Special Focus on Non-Suppurative Encephalomyelitis (1962–2022). *Veterinary sciences*, 12(9), 869.
- Pardo, I. D., Johnson, G. C., & Kleiboeker, S. B. (2005). Phylogenetic characterization of canine distemper viruses detected in naturally infected dogs in North America. *Journal of clinical microbiology*, 43(10), 5009-5017.
- Postma, G. C., Dellarupe, A., Streitenberger, N., Bratanich, A., Venturini, M. C., & Minatel, L. (2019). Canine distemper

virus, atypical *Toxoplasma gondii*, and *Neospora caninum* co-infection, in a dog with neurological signs from Argentina. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 12(3), 101-105.

Rivera-Martínez, A., Rodríguez-Alarcón, C. A., Adame-Gallegos, J. R., Laredo-Tiscareño, S. V., de Luna-Santillana, E. D. J., Hernández-Triana, L. M., & Garza-Hernández, J. A. (2024).

Rodriguez-Tovar, L. E., Ramírez-Romero, R., Valdez-Nava, Y., Nevárez-Garza, A. M., Zárate-Ramos, J. J., & López, A. (2007). Combined distemper-adenoviral pneumonia in a dog. *The Canadian Veterinary Journal*, 48(6), 632.

Sarchahi, A. A., Arbabi, M., & Mohebalian, H. (2022). Detection of canine distemper virus in cerebrospinal fluid, whole blood and mucosal specimens of dogs with distemper using RT-PCR and immunochromatographic assays. *Veterinary medicine and science*, 8(4), 1390-1399.

Sawatsky, B., Cattaneo, R., & von Messling, V. (2018). Canine distemper virus spread and transmission to naive ferrets: selective pressure on signaling lymphocyte activation molecule-dependent entry. *Journal of virology*, 92(15), 10-1128.

Sellon, R., & Vahlenkamp, T. (2017). Canine distemper and other canine viral infections. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and The Cat*, 1006-1013.

Sheikh, T., Rajeev, R., Jha, A., & Kumar, S. (2021). Canine distemper: a fatal disease seeking special intervention. *J. Entomol. Zool. Stud*, 9, 1411-1418.

Silva, M. D. L. E., Silva, G. E. B., Borin-Crivellenti, S., Alvarenga, A. W. O., Aldrovani, M., Braz, L. A. D. N., ...

- & Crivellenti, L. Z. (2022). Renal abnormalities caused by canine distemper virus infection in terminal patients. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 822525
- Sixt, N., Cardoso, A., Vallier, A., Fayolle, J., Buckland, R., & Wild, T. F. (1998). Canine distemper virus DNA vaccination induces humoral and cellular immunity and protects against a lethal intracerebral challenge. *Journal of Virology*, 72(11), 8472-8476.
- Solikhah, T. I., Khairullah, A. R., Aulia, R. Z., Pratama, B. P., Ernadiani, A. L., Akram, M., ... & Devanda, K. (2026). Canine Distemper Virus: A persistent threat to domestic and wild carnivores. *Journal of Advanced Veterinary Research*, 16(3), 446-455.
- Suwanpakdee, S., Wiratsudakul, A., Chaisilp, N., Prasittichai, L., Skulpong, A., Maneorn, P., ... & Sangkachai, N. (2025). Canine distemper outbreak and laryngeal paralysis in captive tigers (*Panthera tigris*). *BMC Veterinary Research*, 21(1), 33.
- Takeda, M., Seki, F., Yamamoto, Y., Nao, N., & Tokiwa, H. (2020). Animal morbilliviruses and their cross-species transmission potential. *Current opinion in virology*, 41, 38-45.
- Techangamsuwan, S., Banlunara, W., Radtanakantikanon, A., Sommanustweechai, A., Siriaronrat, B., Lombardini, E. D., & Rungsipipat, A. (2015). Pathologic and molecular virologic characterization of a canine distemper outbreak in farmed civets. *Veterinary pathology*, 52(4), 724-731.
- Tipold, A., Vandeveld, M., & Jaggy, A. (1992). Neurological manifestations of canine distemper virus infection. *Journal of Small Animal Practice*, 33(10), 466-470.

- van de Bildt, M. W., Kuiken, T., Visee, A. M., Lema, S., Fitzjohn, T. R., & Osterhaus, A. D. (2002). Distemper outbreak and its effect on African wild dog conservation. *Emerging infectious diseases*, 8(2), 212.
- Vandevelde, M., & Zurbriggen, A. (2005). Demyelination in canine distemper virus infection: a review. *Acta Neuropathologica*, 109(1), 56-68.
- von Messling, V., Zimmer, G., Herrler, G., Haas, L., & Cattaneo, R. (2001). The hemagglutinin of canine distemper virus determines tropism and cytopathogenicity. *Journal of virology*, 75(14), 6418-6427.
- Washabau, R. J., & Day, M. J. (2012). *Canine and feline gastroenterology*. Elsevier Health Sciences.
- Wilkes, R. P. (2022). Canine distemper virus in endangered species: species jump, clinical variations, and vaccination. *Pathogens*, 12(1), 57.
- Wünschmann, A., Kremmer, E., & Baumgärtner, W. (2000). Phenotypical characterization of T and B cell areas in lymphoid tissues of dogs with spontaneous distemper. *Veterinary immunology and immunopathology*, 73(1), 83-98.
- Yoshikawa, Y., Ochikubo, F., Matsubara, Y., Tsuruoka, H., Ishii, M., Shirota, K., ... & Yamanouchi, K. (1989). Natural infection with canine distemper virus in a Japanese monkey (*Macaca fuscata*). *Veterinary Microbiology*, 20(3), 193-205.
- Zachary J.F. (2017). *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. Elsevier.
- Zhang, Y., Xu, G., Zhang, L., Zhao, J., Ji, P., Li, Y., ... & Zhou, E. M. (2020). Development of a double monoclonal antibody-based sandwich enzyme-linked immunosorbent

assay for detecting canine distemper virus. *Applied microbiology and biotechnology*, 104(24), 10725-10735.

Zurbuchen, R. A. (2025). Canine Distemper Virus: A Review and Future Directions for Antiviral Treatment.

VETERİNER PATOLOJİSİ ALANINDA
AKADEMİK TARTIŞMALAR

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com